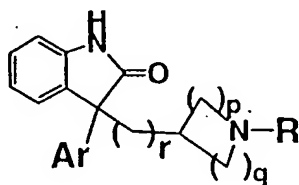




<p>(51) 国際特許分類6 C07D 401/04, 403/04, 405/14, A61K 31/40, 31/44, 31/445</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO98/54167</p> <p>(43) 国際公開日 1998年12月3日(03.12.98)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP98/02291</p> <p>(22) 国際出願日 1998年5月26日(26.05.98)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平9/138128 1997年5月28日(28.05.97)</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 東京田辺製薬株式会社 (TOKYO TANABE COMPANY LIMITED)[JP/JP] 〒103-8405 東京都中央区日本橋本町二丁目2番6号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 大野徳雄(OHNO, Norio)[JP/JP] 遠藤淳一(ENDO, Jun-ichi)[JP/JP] 三浦正尊(MIURA, Masataka)[JP/JP] 相澤秀幸(AIZAWA, Hideyuki)[JP/JP] 長岐寿美子(NAGAKI, Sumiko)[JP/JP] 福岡 厚(FUKUZAKI, Athushi)[JP/JP] 〒103-8405 東京都中央区日本橋本町二丁目2番6号 東京田辺製薬株式会社内 Tokyo, (JP)</p>		<p>(74) 代理人 弁理士 松山直行(MATSUYAMA, Naoyuki) 〒103-8405 東京都中央区日本橋本町二丁目2番6号 東京田辺製薬株式会社内 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54) Title: INDOLE COMPOUNDS</p> <p>(54) 発明の名称 インドール化合物</p> <p>(57) Abstract Indole compounds represented by general formula (I) or pharmacologically acceptable salts thereof: wherein Ar represents optionally substituted phenyl; R represents -A-W-B (wherein A represents optionally branched lower alkylene; W represents nil or oxygen; and B represents optionally substituted phenyl) or optionally branched C₅₋₁₀ alkenyl; p is 1, 2 or 3; q is 1 or 2; and r is 0 or 1. Because of having a highly selective antagonism to muscarine M₃ receptors, these compounds are useful as preventives or remedies for diseases in which muscarine M₃ receptors participate.</p> <div style="text-align: center;"> </div>		

(57)要約

下記式



〔式中、Arは環上に置換基を有していてもよいフェニル基、Rは-A-W-B基（Aは分岐していてもよい低級アルキレン基を表し、Wは存在しないか酸素原子を表し、Bは環上に置換基を有していてもよいフェニル基を表す。）又は分岐していてもよい炭素数5から10のアルケニル基を表し、pは1、2又は3を表し、qは1又は2を表し、rは0又は1を表す。〕で表されるインドール化合物又はその薬理学的に許容される塩。

この化合物はムスカリンM₃受容体に極めて選択的な拮抗活性を有するため、ムスカリンM₃受容体が関与する疾患に対する予防又は治療剤として有用である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AL	アルバニア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SK	スロヴァキア
AM	アルメニア	FR	フランス	LS	レソト	SL	シエラ・レオネ
AT	オーストリア	GA	ガボン	LT	リトアニア	SN	セネガル
AU	オーストラリア	GB	英国	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
AZ	アゼルバイジャン	GD	グレナダ	LV	ラトヴィア	TD	チャード
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	MC	モナコ	TG	トーゴ
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR	トルコ
BG	ブルガリア	GW	ギニア・ビサウ		共和国	TT	トリニダード・トバゴ
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	ML	マリ	UA	ウクライナ
BR	ブラジル	HR	クロアチア	MN	モンゴル	UG	ウガンダ
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MR	モーリタニア	US	米国
CA	カナダ	ID	インドネシア	MW	マラウイ	UZ	ウズベキスタン
CF	中央アフリカ	IE	アイルランド	MX	メキシコ	VN	ヴェトナム
CG	コンゴ	IL	イスラエル	NE	ニジェール	YU	ユーゴスラビア
CH	スイス	IS	アイスランド	NL	オランダ	ZW	ジンバブエ
CI	コートジボアール	IT	イタリア	NO	ノルウェー		
CM	カメルーン	JP	日本	NZ	ニュージーランド		
CN	中国	KE	ケニア	PL	ポーランド		
CU	キューバ	KG	キルギスタン	PT	ポルトガル		
CY	キプロス	KP	北朝鮮	RO	ルーマニア		
CZ	チェコ	KR	韓国	RU	ロシア		
DE	ドイツ	KZ	カザフスタン	SD	スーダン		
DK	デンマーク	LC	セントルシア	SE	スウェーデン		
EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	SG	シンガポール		
ES	スペイン	LK	スリ・ランカ	SI	スロヴェニア		

明細書

インドール化合物

5 技術分野

本発明は、インドール化合物に関し、詳しくは選択的なムスカリン M_3 受容体拮抗作用を示すインドール化合物及びそれを有効成分とする医薬組成物に関する。

10 背景技術

ムスカリン受容体には少なくとも3種のサブタイプがあり、 M_1 受容体は脳に、 M_2 受容体は心臓に、 M_3 受容体は平滑筋及び腺組織に存在することが知られている。

ムスカリン受容体拮抗作用を有する医薬品は、鎮痙作用、鎮痛作用、抗分泌作用を示すので、腸又は膀胱等の機能障害の治療薬として使用されている。ムスカリン受容体拮抗作用を有する医薬品としてアトロピン、スコポラミン、オキシブチニン、臭化プロパンテリン、イプラトロピウム等があるが、これらはムスカリン受容体の M_1 、 M_2 及び M_3 受容体に対してほぼ同様の親和性を有し、これらにおいて非選択的にアセチルコリンと拮抗するため副作用を回避できないことが知られている。そのため選択性の高いムスカリン受容体拮抗作用を有する医薬品、特に M_2 受容体が関与する心臓に対する副作用を示さない医薬品が望まれていた。

ムスカリン M_3 受容体に選択的に拮抗する化合物として3-置換ピロリジン誘導体（特開平2-282360号、特表平4-505927号、特開平7-149640号公報）、3-置換ペリジン誘導体（特表平4-500521号公報）、カルバメート誘導体（WO95/06635）、

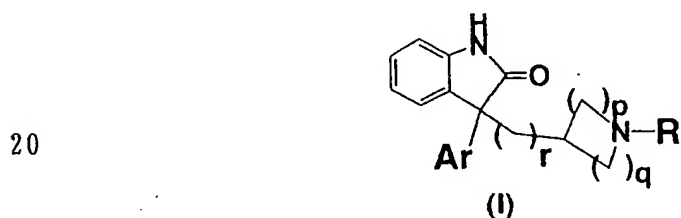
イミダゾール誘導体（特開平 7-215943 号公報）、ジフェニル酢酸誘導体（特開平 8-291141 号公報）等が知られているが、いずれもムスカリン M₃ 受容体に対する選択性が十分ではなかった。

5 一方、特公昭 59-40149 号公報には胃酸分泌抑制作用、降圧作用を有するオキシインドール誘導体が、また、特表平 8-507092 号公報にはバソプレシンおよび／またはオキシトシンの作動薬および／または拮抗薬である 1, 3-ジヒドロインドール-2-オン誘導体が記載されているが、ムスカリン受容体拮抗作用及びそれに基づく医薬用途については記載されていない。

10 本発明の目的は、ムスカリン M₃ 受容体に対する選択性、とりわけムスカリン M₂ 受容体よりもムスカリン M₃ 受容体に対する選択性が高く、かつ強力な拮抗作用を有する新規化合物及びそれを有効成分とする医薬組成物を提供することにある。

15 発明の開示

本発明者らは、ムスカリン M₃ 受容体拮抗作用を有する化合物につき、鋭意研究を重ねた結果、一般式 (I)



[式中、Ar は環上に置換基を有していてもよいフェニル基、ピリジル基又はベンジル基を表し、R は -A-W-B 基（A は分岐していてもよい低級アルキレン基を表し、W は存在しないか酸素原子又はカルボニル基を表し、B は環上に置換基を有していてもよいフェニル基、ピリジル基又はフリル基を表す。）又は分岐していてもよい炭素数 5 から 10 のアルケニ

25

ル基を表し、pは1、2又は3を表し、qは1又は2を表し、rは0又は1を表す。]で表されるインドール化合物又はその薬理学的に許容される塩が、ムスカリンM₃受容体を選択性が高く、かつ強力な拮抗作用を有することを見いだし、本発明を完成するに至った。

- 5 本発明において、「Arが有していてもよい環上の置換基」とはハロゲン原子、アミノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、低級アシルオキシ基、低級アシルアミノ基、シアノ基等の1価の置換基又はメチレンジオキシ基、トリメチレン基、テトラメチレン基、エチレンオキシ基等の2価の基が挙げられ、ハロゲン原子が
- 10 望ましい。

「低級アルキル基」とは炭素数1から6のアルキル基であり、具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、s-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、t-ペンチル基、ヘキシル基等が挙げられ、メチル基、エチル

15 基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、s-ブチル基、t-ブチル基が好ましい。

「低級アルコキシ基」とは炭素数1から6のアルコキシ基であり、具体的には、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、s-ブトキシ基、t-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、t-ペンチルオキシ

20 基、ヘキシルオキシ基等が挙げられ、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、s-ブトキシ基、t-ブトキシ基が好ましい。

「モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基」とは炭素数1から6のアルキル基で置換されたモノ若しくはジアルキルアミノ基であり、具体的には、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミ

25

ノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、s-ブチルアミノ基、l-ブチルアミノ基、ペンチルアミノ基、イソペンチルアミノ基、ネオペンチルアミノ基、l-ペンチルアミノ基、ヘキシルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基、ジペンチルアミノ基、ジヘキシルアミノ基、エチルメチルアミノ基、メチルプロピルアミノ基、ブチルメチルアミノ基等が挙げられ、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、s-ブチルアミノ基、l-ブチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基が好ましい。

10 「低級アシルオキシ基」とは炭素数1から6のアシルオキシ基であり、具体的には、フォルミルオキシ基、アセトキシ基、プロピオニルオキシ基、ブチロイルオキシ基、イソブチロイルオキシ基、ペンタノイルオキシ基、ヘキサノイルオキシ基等が挙げられ、アセトキシ基、プロピオニルオキシ基、ブチロイルオキシ基、イソブチロイルオキシ基が好ましい。

15 「低級アシルアミノ基」とは炭素数1から6のアシルアミノ基であり、具体的には、フォルミルアミノ基、アセトアミド基、プロピオニルアミノ基、ブチロイルアミノ基、イソブチロイルアミノ基、ペンタノイルアミノ基、ヘキサノイルアミノ基等が挙げられ、アセトアミド基、プロピオニルアミノ基、ブチロイルアミノ基が好ましい。

20 「分岐していてもよい低級アルキレン基」とは炭素数1から6のアルキレン基であり、具体的には、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基、メチルエチレン基、エチルエチレン基、プロピレン基、ジメチルエチレン基、ジメチルプロピレン基等が挙げられ、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、
25 テトラメチレン基が好ましい。

「Bが有していてもよい環上の置換基」とは、1個の置換基又は2個の

基が挙げられる。1 価の置換基とはハロゲン原子、アミノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、低級アシルオキシ基、低級アシルアミノ基、シアノ基、ニトロ基、水酸基等であり、特にハロゲン原子、アミノ基、メチル基、*t*-ブチル基、メトキシ基、ジメチルアミノ基、ニトロ基、水酸基が好ましい。また 2 以上の 1 価の置換基により置換されていてもよい。2 価の基とはメチレンジオキシ基、トリメチレン基、テトラメチレン基、エチレンオキシ基等であり、好ましくはジヒドロベンゾフラン環を構成するエチレンオキシ基である。

「分岐していてもよいアルケニル基」としては、4-メチルペンテ-3-エニル基、3-メチルブテ-3-ニル基、3-メチルブテ-2-ニル基、4-メチルペンテ-4-エニル基、8-メチルノネ-7-ニル基、8-メチルノネ-8-ニル基、5-メチルヘキセ-4-ニル基、5-メチルヘキセ-5-ニル基、6-メチルヘプテ-5-ニル基、6-メチルヘプテ-6-ニル基、7-メチルオクテ-6-ニル基、7-メチルオクテ-7-ニル基、3-シクロヘキシリデンプロピル基、2-シクロヘキシリデンエチル基が挙げられ、4-メチルペンテ-3-エニル基が好ましい。

「*p*」及び「*q*」は $p + q$ の値が 3 又は 4 であることが望ましく、特に「*p*」及び「*q*」の組み合わせにおいて $(p, q) = (1, 2), (2, 2)$ 又は $(3, 1)$ であることが望ましい。

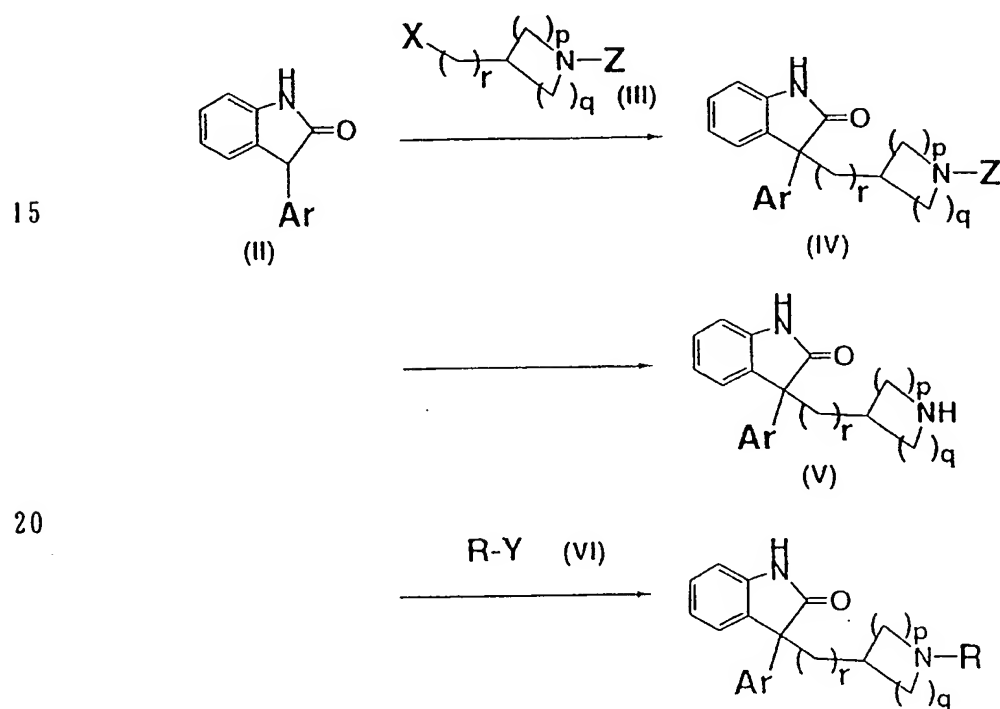
「薬理学的に許容される塩」としては、塩酸、硝酸、硫酸等の無機酸塩、酢酸、クエン酸、フマル酸、酒石酸等の有機酸塩、メタンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸等のスルホン酸塩及びアラニン、ロイシン、グルタミン酸、グルタミン等のアミノ酸塩が挙げられる。

なお、本発明化合物 (I) は、分子中に 1 以上の不斉炭素を有するので光学異性体が存在する。これらの光学異性体及びその混合物はいずれも本発明に包含される。

また、本発明化合物（I）又はその薬理学的に許容される塩は、水和物若しくは溶媒和物又は結晶多形の物質として単離されることがあるが、これらもまた本発明に包含される。

本発明化合物（I）又はその薬理学的に許容される塩は、選択的、かつ、強力なムスカリンM₃受容体拮抗作用を有するので、ムスカリンM₃受容体の関与する疾患、特に、過敏性腸症候群、機能性ディスペプシア、癌性大腸炎及び憩室炎等の消化器疾患；薬剤投与に起因する悪心、嘔吐、動揺病及びメニエール病等の中枢性疾患；尿失禁及び頻尿等の泌尿器疾患；慢性閉塞性肺疾患、慢性気管支炎、喘息、肺線維症及び鼻炎等の呼吸器疾患に対する予防又は治療薬として使用することができる。

本発明化合物（I）は、以下に述べる方法により製造することができる。



（式中、Ar、R、p、q及びrは前記と同義であり、X及びYは脱離基を表し、Zは保護基を表す。）

（第1工程）

マンデル酸アニリドの脱水閉環反応により製造される（ジャーナル オブ ケミカル ソサエティー、1957年、1928ページ参照）オキシインドール化合物（II）と化合物（III）とを縮合させて化合物（IV）を得る工程である。

- 5 オキシインドール化合物（II）を乾燥テトラヒドロフラン、エーテル、ジオキサン、ジエチレングリコールジメチルエーテル等の有機溶媒中、 -20°C から室温、好ましくは 0 から 4°C で2等量のメチルリチウム、*n*-ブチルリチウム、*s*-ブチルリチウム、*t*-ブチルリチウム、フェニルリチウム、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド等の強塩基性金属試薬
- 10 を加え、そのままの温度から溶媒の沸点、好ましくは 0°C から室温で、5分から2時間、好ましくは10分から1時間攪拌する。次いで化合物（III）を加え、 -20°C から溶媒の沸点、好ましくは室温から溶媒の沸点で攪拌下反応させることにより化合物（IV）を得ることができる。

- Xは、通常の化学反応において脱離基として機能する基であればよく、
- 15 *p*-トルエンスルホンイルオキシ基、ベンゼンスルホンイルオキシ基、メタンスルホンイルオキシ基、トリフルオロメタンスルホンイルオキシ基等のスルホンイルオキシ基、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子が好ましい。

- Zは、通常の化学反応において第2アミンのアミノ基の保護基として機能する基であればよく、*p*-トルエンスルホンイル基（以下「トシル基」という。）、ベンゼンスルホンイル基等のスルホンイル基が好ましい。
- 20 う。）、ベンゼンスルホンイル基等のスルホンイル基が好ましい。

- なお、*r*が0である化合物（III）は、特開平2-282360号公報、特表平4-500521号公報等に記載の方法に準じて製造することができる。また、*r*が1である化合物（III）は、化合物（VII）のアミノ基を前記Zで保護した後、エステル基をヒドロキシメチル基へ還元し、この水
- 25 酸基をXに置換することにより製造することができる。



(式中、Qは低級アルキル基を表す。)

5 (第2工程)

化合物(IV)のZを除去し、化合物(V)を得る工程である。

化合物(IV)をフェノール又はアニソールの存在下、臭化水素酸又は臭化水素酸-酢酸で処理して化合物(V)を得ることができる。

(第3工程)

10 化合物(V)を化合物(VI)と縮合させて化合物(I)を得る工程である。

Yは、通常の化学反応において脱離基として機能する基であればよく、トシルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等のスルホニルオキシ基、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子が挙げられる。

15

化合物(V)をアセトニトリル、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、アセトン等の有機溶媒中、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム若しくは炭酸水素カリウム等の無機塩基又はトリエチルアミン若しくはピリジン等の有機塩基の存在下、必要であればヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム等の無機触媒を加えて、化合物(VI)と反応させることにより、化合物(I)を得ることができる。

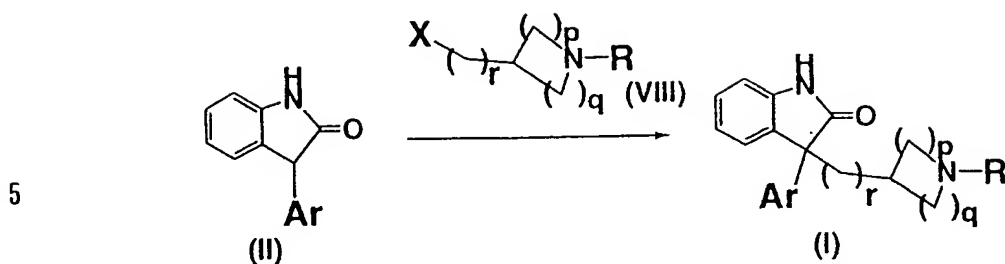
20

また化合物(I)は、化合物(V)とベンズアルデヒド誘導体をテトラヒドロフラン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等の有機溶媒中、酢酸存在下にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等を用いた還元的アミノ化によっても得ることができる。

25

さらに、化合物(I)は、化合物(II)と化合物(VIII)とを縮合させ

ても得ることができる。



(式中、Ar、R、X、p、q及びrは前記と同義である。)

なお、化合物(VIII)は、上記第1工程から第3工程記載の製造法を適宜組み合わせて製造することができる。

10 本発明化合物(I)の薬理学的に許容される塩は、化合物(I)に塩酸、硝酸、硫酸等の無機酸塩、酢酸、クエン酸、フマル酸、酒石酸等の有機酸塩、メタンスルホン酸、トシル酸等のスルホン酸塩又はアラニン、ロイシン、グルタミン酸、グルタミン等のアミノ酸を常法により作用させることにより製造することができる。

15 本発明化合物(I)の光学活性体は、化合物(I)に酸性光学分割剤を作用させて結晶性ジアステレオマー塩とし、これを再結晶法等により光学分割することができる。また、化合物(I)又はその修飾化合物をキラルな固定相を用いる高速液体クロマトグラフィーに付すエナンチオマー分離技術を利用して光学分割することもできる。

20 更に、上記製造法において、光学活性な製造中間体を使用することによっても光学活性な化合物(I)を得ることができる。

本発明化合物の投与形態としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、吸入剤又はシロップ剤による経口投与又は注射剤若しくは坐剤による非経口投与が挙げられる。

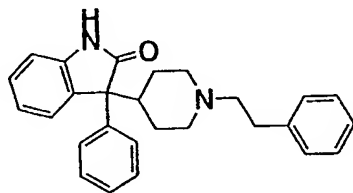
25

発明を実施するための形態

以下に実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。

(実施例 1) 3-(1-フェネチルピペリジン-4-イル)-3-フェニル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン塩酸塩

5



3-フェニル-3-(ピペリジン-4-イル)-1, 3-ジヒドロイン
 10 ドール-2-オン (0.88 g : 3.00 mmol)、フェネチルブロミド
 (0.57 g : 3.05 mmol) 及び無水炭酸カリウム (0.90 g : 6.5 mmol) をアセトニトリル (30 ml) 中、還流下に7時間攪拌した。冷却後反応液を水にあげ、ジクロロメタンで抽出し、水洗後、無水炭酸ナトリウムにより乾燥した。ジクロロメタンを減圧留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: ジクロロメタン/メタノール=10/1) に付し、白色粉末として3-(1-フェネチルピペリジン-4-イル)-3-フェニル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オンを0.93 g (収率78%) 得た。次いでこの粉末 (0.2 g) を酢酸エチル (0.5 ml) に溶解し、等量の4規定塩化水素-酢酸エチル溶液を
 15 加えた。析出した結晶性粉末を濾取し、酢酸エチルで洗浄後、乾燥し、表題化合物 (0.17 g) を得た。

融点: 190.0-191.5℃

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.08-1.18 (1H, m), 1.52-1.69 (3H, m), 1.95-2.09 (2H, m), 2.49-2.60 (3H, m), 2.70-2.76 (2H, m), 2.91-3.03 (2H, m), 6.92 (1H, d, J=7.94 Hz), 7.04-7.4

25

7 (1.3 H, m), 8.54 (1 H, s)。

MS m/z : 397 ($C_{27}H_{28}N_2O + H$)。

(実施例 2) (+) - 3 - [(S) - 1 - フェネチルピロリジン - 3 - イル] - 3 - フェニル - 1, 3 - ジヒドロインドール - 2 - オン

- 5 3 - フェニル - 3 - [(S) - ピロリジン - 3 - イル] - 1, 3 - ジヒドロインドール - 2 - オン (0.09 g : 0.32 mmol)、フェネチルトシレート (0.09 g : 0.32 mmol) 及び無水炭酸カリウム (0.09 g : 0.64 mmol) をアセトニトリル (10 ml) 中、還流下に 2.5 時間攪拌した。冷却後反応液を水にあげ、ジクロロメタンで抽出し、
- 10 水洗後、無水炭酸ナトリウムにより乾燥した。ジクロロメタンを減圧留去して得られた残留物を分取 TLC (展開溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 3) により精製し、表題化合物を白色粉末として 0.08 g (収率 68%) 得た。

融点 : 82.0 - 83.0 °C (分解)。

- 15 $[\alpha]_{D^{25.5}} : +47.2^\circ$ ($C = 0.35$, $CHCl_3$)。

- 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.65 - 1.76 (1 H, m), 1.91 - 2.01 (1 H, m), 2.21 (1 H, t, $J = 8.55$ Hz), 2.35 (1 H, dd, $J = 16.48, 7.94$ Hz), 2.55 - 2.74 (4 H, m), 2.80 - 3.01 (2 H, m), 3.52 - 3.64 (1 H, m), 6.93 (1 H, d, $J = 7.93$ Hz), 7.04 - 7.44 (1.3 H, m), 8.53 (1 H, m)。
- 20

MS m/z : 383 ($C_{26}H_{26}N_2O + H$)。

(実施例 3) (-) - 3 - [(S) - 1 - フェネチルピロリジン - 3 - イル] - 3 - フェニル - 1, 3 - ジヒドロインドール - 2 - オン

- 25 (-) - 3 - フェニル - 3 - [(S) - ピロリジン - 3 - イル] - 1, 3 - ジヒドロインドール - 2 - オン (0.26 g : 0.93 mmol)、フ

エネチルトシレート (0.28 g : 1.00 mmol)、無水炭酸カリウム (0.21 g : 1.50 mmol) をアセトニトリル (15 ml) 中、還流下に2時間攪拌した。冷却後反応液を水にあげ、ジクロロメタンで抽出し、水洗後、無水炭酸ナトリウムにより乾燥した。ジクロロメタンを減圧留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン/酢酸エチル = 1/3) に付し、表題化合物を白色結晶性粉末として0.26 g (収率73%) 得た。

融点: 144.0 - 146.5 °C

$[\alpha]_D^{25.8}$: -160.7° (C=0.40, CHCl₃)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.38 - 1.51 (1H, m), 1.85 - 1.98 (1H, m), 2.26 - 2.40 (2H, m), 2.43 - 2.49 (1H, m), 2.51 - 2.81 (6H, m), 3.50 - 3.62 (1H, m), 6.92 (1H, d, J=7.94 Hz), 7.01 - 7.08 (1H, m), 7.12 - 7.43 (12H, m), 8.25 (1H, s)。

MS m/z : 383 (C₂₆H₂₆N₂O + H)。

(実施例4) (一) - 3 - [(S) - 1 - [2 - (2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル) エチル] ピロリジン-3-イル] - 3-フェニル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン

(一) - 3-フェニル-3 - [(S) - ピロリジン-3-イル] - 1, 3-ジヒドロインドール-2-オン (0.20 g : 0.72 mmol)、2 - (2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル) エチルトシレート (0.25 g : 0.79 mmol)、無水炭酸カリウム (0.40 g : 2.88 mmol) をアセトニトリル (10 ml) 中、還流下に2時間攪拌した。冷却後反応液を氷水にあげ、クロロホルム (50 ml, 20 ml) で抽出し、水洗後、無水炭酸カリウムで乾燥した。クロロホルムを減圧下留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: クロロホ

ルム／メタノール＝50／1)に付し、表題化合物を白色結晶性粉末として0.14g(収率43%)得た。

融点：201.5－204.5℃(分解)

$[\alpha]_{D^{26.6}}: -131.8^{\circ}$ ($C=0.95$, $CHCl_3$)。

5 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.41－1.50 (1H, m), 1.85－1.98 (1H, m), 2.25－2.80 (8H, m), 3.14 (3H, t, $J=8.55$ Hz), 3.50－3.62 (1H, m), 4.52 (2H, t, $J=8.55$ Hz), 6.66 (1H, d, $J=7.93$ Hz), 6.85－7.08 (4H, m), 7.21－7.43 (7H, m), 8.14 (1H, s)。

MS m/z : 425 ($C_{28}H_{28}N_2O_2+H$)。

(実施例5) (－)－3－フェニル－3－[(S)－1－(3－フェニルプロピル)ピロリジン－3－イル]－1, 3－ジヒドロインドール－2－オン

15 (－)－3－フェニル－3－[(S)－ピロリジン－3－イル]－1, 3－ジヒドロインドール－2－オン(0.28g:1.01mmol)、3－フェニルプロピルブロミド(0.20g:1.00mmol)、無水炭酸カリウム(0.42g:3.00mmol)をアセトニトリル(20ml)中、還流下に2時間攪拌した。冷却後反応液を氷水にあげ、クロロホルム(80ml, 30ml)で抽出し、水洗後、無水炭酸カリウムで乾燥した。クロロホルムを減圧下留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:ヘキサン/酢酸エチル=1/3)に付し、表題化合物を白色結晶性粉末として0.28g(収率70%)得た。

融点：145.0－147.5℃

25 $[\alpha]_{D^{27.2}}: -145.6^{\circ}$ ($C=1.28$, $CHCl_3$)。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.42－1.51 (1H, m), 1.6

8-1.80 (2H, m), 1.84-1.97 (1H, m), 2.22-2.50 (4H, m), 2.58 (2H, t, $J=7.94\text{ Hz}$), 2.66-2.76 (2H, m), 3.49-3.59 (1H, m), 6.91 (1H, d, $J=7.93\text{ Hz}$), 7.03-7.41 (13H, m), 8.46 (1H, s)。

MS m/z : 397 ($\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_{20} + \text{H}$)。

(実施例6) (-)-3-[(S)-1-(2-フェノキシエチル)ピロリジン-3-イル]-3-フェニル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン

10 実施例5に準じて、(-)-3-フェニル-3-[(S)-ピロリジン-3-イル]-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン (0.28 g : 1.01 mmol) とベータブロモフェネトール (0.21 g : 1.00 mmol) とを反応させて、表題化合物を白色結晶性粉末として0.24 g (収率60%) 得た。

15 融点 : 141.4-142.5°C

$[\alpha]_{\text{D}}^{27.2} : -140.4^\circ$ ($C=0.95$, CHCl_3)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47-1.56 (1H, m), 1.87-2.00 (1H, m), 2.34-2.43 (1H, m), 2.48 (1H, t, $J=9.16\text{ Hz}$), 2.72-2.93 (4H, m), 3.52-3.64 (1H, m), 3.99-4.03 (2H, m), 6.83 (2H, d, $J=7.94\text{ Hz}$), 6.89-6.94 (2H, m), 7.02-7.08 (1H, m), 7.21-7.42 (9H, m), 8.51 (1H, s)。

MS m/z : 399 ($\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}$)。

25 (実施例7) (-)-3-フェニル-3-[(S)-1-(4-フェニルブチル)ピロリジン-3-イル]-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン

実施例 4 に準じて、(−)-3-フェニル-3-[(S)-ピロリジン-3-イル]-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン (0.28 g : 1.01 mmol) と 4-フェニルブチルトシレート (0.31 g : 1.00 mmol) とを反応させて表題化合物を白色非晶質物質として 0.31 g

5 (収率 74%) 得た。

$[\alpha]_D^{27.6} : -129.5^\circ$ (C=0.80, CHCl₃)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.47-1.64 (5H, m), 1.84-1.98 (1H, m), 2.20-2.50 (4H, m), 2.54-2.60 (2H, m), 2.73-2.80 (2H, m), 3.49-3.62
10 (1H, m), 6.92 (1H, d, J=7.32 Hz), 7.02-7.41 (13H, m), 8.30 (1H, s)。

MS m/z : 411 (C₂₈H₃₀N₂O+H)。

(実施例 8) (−)-3-[(S)-1-[3-(2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)プロピル]ピロリジン-3-イル]-3-フェニル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン塩酸塩
15

実施例 4 に準じて、(−)-3-フェニル-3-[(S)-ピロリジン-3-イル]-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン (0.28 g : 1.01 mmol) と 3-(2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)プロピルトシレート (0.37 g : 1.00 mmol) とを反応させて、シロップ状化合物を 0.37 g (収率 67%) 得た。
20

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.42-1.52 (1H, m), 1.64-1.75 (2H, m), 1.84-1.97 (1H, m), 2.21-2.54 (6H, m), 2.65-2.74 (2H, m), 3.14 (2H, t, J=8.55 Hz), 3.47-3.57 (1H, m), 4.52 (2H, t, J=8.55 Hz), 6.66 (1H, d, J=7.94 Hz), 6.82-6.97 (3H, m), 7.07 (1H, t, J=7.32 Hz), 7.20

25

− 7.42 (7H, m), 7.91 (1H, s)。

MS m/z : 439 ($C_{29}H_{30}N_2O_2 + H$)。

得られたシロップ状化合物を酢酸エチルに溶解し、4規定塩化水素−酢酸エチル溶液を加えた。反応液を濃縮し、エーテルを加え、析出した結晶性化合物を濾取した。結晶をエーテルで洗浄後、乾燥し表題化合物を白色粉末として0.32 g得た。

融点: 113.0−114.5℃ (分解)

$[\alpha]_D^{27.7}$: −7.7° (C=0.96, $CHCl_3$)。

(実施例9) (−)−3−[(S)−(4−メチルペンテ−3−エニル)ピロリジン−3−イル]−3−フェニル−1, 3−ジヒドロインドール−2−オン

実施例4に準じて、(−)−3−フェニル−3−[(S)−ピロリジン−3−イル]−1, 3−ジヒドロインドール−2−オン (0.17 g : 0.61 mmol) と4−メチル−3−ペンテン−1−イルトシレート (0.16 g : 0.60 mmol) とを反応させて表題化合物を白色結晶性粉末として0.05 g (収率25%) 得た。

融点: 144.5−146.5℃ (分解)

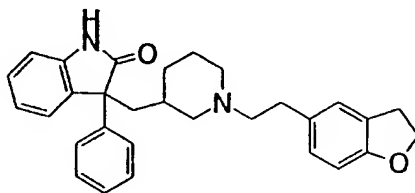
$[\alpha]_D^{26.1}$: −161.9° (C=0.37, $CHCl_3$)。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.38−1.51 (1H, m), 1.59 (3H, s), 1.66 (3H, s), 1.85−1.98 (1H, m), 2.06−2.14 (2H, m), 2.20−2.49 (4H, m), 2.69−2.79 (2H, m), 3.50−3.62 (1H, m), 5.03−5.08 (1H, m), 6.93 (1H, d, $J=7.32$ Hz), 7.05−7.11 (1H, m), 7.21−7.43 (7H, m), 8.21 (1H, s)。

MS m/z : 361 ($C_{24}H_{28}N_2O + H$)。

(実施例 10) 3-[1-[2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-
 イル)エチル]ピペリジン-3-イルメチル]-3-フェニル-1,3-
 ジヒドロインドール-2-オン塩酸塩

5



アルゴン気流下、2-オキソ-3-フェニルインドリン (0.42 g :
 2.00 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、氷浴冷却
 10 下 n-ブチルリチウム-n-ヘキサン溶液 (2.5 ml : 4.00 mmol ; 1.
 6 M 溶液) を 2 分間かけて滴下し、1 時間攪拌した。N-[2-(2,
 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)エチル]-3-ピペリジニルメチ
 ルトシレート (0.83 g : 2.00 mmol) のテトラヒドロフラン (1
 0 ml) 溶液を加え、テトラヒドロフラン還流下に 1.5 時間攪拌した。
 15 冷却後、反応液に氷-飽和塩化アンモニア水を加えジクロロメタン (50
 ml, 20 ml) で抽出した。ジクロロメタン層を水洗後、無水炭酸ナト
 リウムで乾燥した。ジクロロメタンを減圧留去して得られた残留物をシリ
 カゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液 : n-ヘキサン/酢酸エチル = 1
 /3) に付し、先に溶出した薄層クロマトグラフィー (以下「TLC」と
 20 いう。展開溶媒 : ジクロロメタン/メタノール = 20/1) 上部スポット
 (R_f : 0.37) に相当する溶出部を濃縮した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.83-0.89 (1H, m), 1.3
 4-1.54 (4H, m), 1.72-1.80 (1H, m), 1.86-1.
 93 (1H, m), 2.13 (1H, dd, J=14.04, 4.27 Hz),
 25 2.36-2.48 (3H, m), 2.61-2.67 (1H, m), 2.7
 7 (1H, d, J=10.38 Hz), 2.90 (1H, d, J=9.16

H z), 3.15 (2H, t, $J=8.55$ Hz), 4.53 (2H, t, $J=8.55$ Hz), 6.67 (1H, d, $J=7.94$ Hz), 6.84–6.97 (3H, m), 7.05–7.11 (1H, m), 7.19–7.38 (7H, m), 7.98 (1H, s)。

- 5 得られた残留物を酢酸エチル (15 ml) に溶解し、4 規定塩化水素—酢酸エチル (0.4 ml) を加え、次いでエーテル (20 ml) を加えた。析出した結晶性物質を濾取し、エーテルで洗浄後、乾燥し、表題化合物の極性の低いジアステレオマーを 0.17 g (収率 17%) 得た。

融点: 136.5–139.0℃ (分解)

- 10 MS m/z : 453 ($C_{30}H_{32}N_2O_2+H$) 。

続いて TLC 下部スポットに相当する溶出部を濃縮した。

- 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 0.99–1.07 (1H, m), 1.43–1.71 (4H, m), 1.86–1.95 (1H, m), 2.18 (1H, dd, $J=13.43, 4.88$ Hz), 2.27–2.58 (7H, m),
15 2.78–2.82 (1H, m), 3.17 (2H, t, $J=8.54$ Hz), 4.54 (2H, t, $J=8.54$ Hz), 6.68 (1H, d, $J=8.55$ Hz), 6.83 (1H, d, $J=8.55$ Hz), 6.88–6.95 (2H, m), 7.07–7.13 (1H, m), 7.21–7.47 (7H, m), 7.97 (1H, s)。

- 20 上記同様の操作により、表題化合物の極性の高いジアステレオマーを白色結晶性粉末として 0.22 g (収率 23%) 得た。

融点: 214.0–218.0℃ (分解)

MS m/z : 453 ($C_{30}H_{32}N_2O_2+H$) 。

- 25 (実施例 11) (–) – 3 – [(S) – 1 – [2 – (4 – クロロフェニル) エチル] ピロリジン – 3 – イル] – 3 – フェニル – 1, 3 – ジヒドロインドール – 2 – オン

実施例 4 に準じて、(−)-3-フェニル-3-[(S)-ピロリジン-3-イル]-1,3-ジヒドロインドール-2-オン (0.26 g : 0.94 mmol)、2-(4-クロロフェニル)エチルトシレート (0.29 g : 0.93 mmol) より、表題化合物を結晶性粉末として 0.19 g (収率 50%) 得た。

融点 : 133.5 - 134.5 °C

$[\alpha]_D^{27.3} : -143.4^\circ$ (C = 0.93, CH₂Cl₂)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.34 - 1.54 (1H, m), 1.80 - 1.98 (1H, m), 2.22 - 2.78 (8H, m), 3.38 - 3.70 (1H, m), 6.92 (1H, d, J = 7.32 Hz), 6.96 - 7.14 (3H, m), 7.16 - 7.50 (9H, m), 7.66 - 7.94 (1H, brs)。

MS m/z : 417 (C₂₆H₂₅ClN₂O + H)。

(実施例 12) (−)-3-[(S)-1-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]ピロリジン-3-イル]-3-フェニル-1,3-ジヒドロインドール-2-オン

実施例 4 に準じて、(−)-3-フェニル-3-[(S)-ピロリジン-3-イル]-1,3-ジヒドロインドール-2-オン (0.28 g : 1.01 mmol)、2-(4-メトキシフェニル)エチルトシレート (0.31 g : 1.00 mmol) より、表題化合物を結晶性粉末として 0.17 g (収率 41%) 得た。

融点 : 135.0 - 136.5 °C

$[\alpha]_D^{28.0} : -148.5^\circ$ (C = 0.96, CH₂Cl₂)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.32 - 1.54 (1H, m), 1.80 - 1.98 (1H, m), 2.18 - 2.82 (8H, m), 3.38 - 3.64 (1H, m), 3.77 (3H, s), 6.80 (2H, d, J = 8.

5 5.5 Hz), 6.92 (1H, d, $J=7.94$ Hz), 6.94–7.12 (3H, m), 7.14–7.48 (7H, m), 7.90 (1H, s)。

MS m/z : 413 ($C_{27}H_{28}N_2O_2+H$)。

(実施例 13) (–)–3–[(S)–1–[2–(4–メチルフェニル)

5 エチル]ピロリジン–3–イル]–3–フェニル–1, 3–ジヒドロインドール–2–オン

実施例 4 に準じて、(–)–3–フェニル–3–[(S)–ピロリジン–3–イル]–1, 3–ジヒドロインドール–2–オン (0.28 g : 1.01 mmol)、2–(4–メチルフェニル) エチルトシレート (0.30 g : 1.05 mmol) より、表題化合物を結晶性粉末として 0.21 g (収率 52%) 得た。

融点 : 138.0–139.5°C

$[\alpha]_D^{26.8}$: –154.7° ($C=0.94$, CH_2Cl_2)。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.32–1.52 (1H, m), 1.76–1.98 (1H, m), 2.10–2.85 (11H, m), 3.36–3.70 (1H, m), 6.92 (1H, d, $J=7.94$ Hz), 6.94–7.16 (5H, m), 7.18–7.48 (7H, m), 7.99 (1H, s)。

MS m/z : 397 ($C_{27}H_{28}N_2O+H$)。

20 (実施例 14) (–)–3–(4–クロロ)フェニル–3–[(S)–1–[2–(2, 3–ジヒドロベンゾフラン–5–イル)エチル]ピロリジン–3–イル]–1, 3–ジヒドロインドール–2–オン

実施例 4 に準じて、(–)–3–(4–クロロフェニル)–3–[(S)–ピロリジン–3–イル]–1, 3–ジヒドロインドール–2–オン (0.32 g : 1.00 mmol)、2–(2, 3–ジヒドロベンゾフラン–5–イル) エチルトシレート (0.35 g : 1.10 mmol) より、表題化

化合物を白色結晶性粉末として0.25g (収率53%) 得た。

融点: 181.0–183.0℃

$[\alpha]_D^{26.4}$: -152.8° (C=0.92, CH₂Cl₂)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.28–1.46 (1H, m), 1.7
5 6–1.96 (1H, m), 2.20–2.78 (8H, m), 3.15 (2
H, t, J=8.55Hz), 3.34–3.56 (1H, m), 4.53
(2H, t, J=8.55Hz), 6.67 (1H, d, J=7.94Hz),
6.80–7.00 (3H, m), 7.02–7.12 (1H, m), 7.1
6–7.46 (6H, m), 7.70–7.96 (1H, brs)。

10 MS m/z : 459 (C₂₈H₂₇ClN₂O₂+H)。

(実施例15) (–)-3-[(S)-1-[2-(4-ニトロフェニル)
エチル] ピロリジン-3-イル]-3-フェニル-1, 3-ジヒドロイン
ドール-2-オン

実施例4に準じて、(–)-3-フェニル-3-[(S)-ピロリジン
15 -3-イル]-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン (0.42g : 1.
50mmol)、2-(4-ニトロフェニル) エチルトシレート (0.7
2g : 2.25mmol) より、表題化合物を結晶性粉末として0.30g
(収率47%) 得た。

融点: 195.5–197.0℃

20 $[\alpha]_D^{27.1}$: -142.1° (C=1.04, CH₂Cl₂)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.31–1.54 (1H, m), 1.8
0–1.98 (1H, m), 2.22–2.89 (8H, m), 3.41–3.
64 (1H, m), 6.91 (1H, d, J=7.32Hz), 7.00–
7.06 (1H, m), 7.13–7.47 (9H, m), 8.11 (2H,
25 dd, J=6.71, 1.83Hz), 8.45 (1H, s)。

MS m/z : 428 (C₂₆H₂₅N₃O₃+H)。

(実施例 16) (−) − 3 − [(S) − 1 − [2 − (4 − アミノフェニル) エチル] ピロリジン − 3 − イル] − 3 − フェニル − 1, 3 − ジヒドロインドール − 2 − オン

実施例 15 で得た (−) − 3 − [(S) − 1 − [2 − (4 − ニトロフェニル) エチル] ピロリジン − 3 − イル] − 3 − フェニル − 1, 3 − ジヒドロインドール − 2 − オン (0.38 g : 0.89 mmol) を 10% パラジウム炭素 (0.02 g)、1 規定塩酸 (1.8 ml) 存在下、エタノール (10 ml) 溶媒中、水素を添加しながら室温下で 3 時間攪拌した。10% パラジウム活性炭を濾別し、エタノールで洗浄後、濾液を減圧下濃縮した。濃縮物に酢酸エチルを加え、析出した結晶性物質を濾取し、酢酸エチルで洗浄後、乾燥し、表題化合物の塩酸塩を 0.39 g 得た。塩酸塩に 15% 水酸化ナトリウムを加え、クロロホルムで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧下濃縮した。濃縮物に酢酸エチルを加え、析出した結晶性物質を濾取し、酢酸エチルで洗浄後、乾燥し、表題化合物を 0.22 g (収率 63%) 得た。

融点 : 220.0 − 221.0 °C

$[\alpha]_D^{20} : -147.5^\circ$ (C = 0.24, CHCl₃)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.34 − 1.54 (1H, m), 1.80 − 2.02 (1H, m), 2.18 − 2.82 (8H, m), 3.30 − 3.70 (3H, m), 6.50 − 6.68 (2H, m), 6.84 − 7.02 (3H, m), 7.03 − 7.14 (1H, m), 7.20 − 7.54 (7H, m), 7.74 (1H, s)。

MS m/z : 398 (C₂₆H₂₇N₃O + H)。

(実施例 17) (−) − 3 − [(S) − 1 − [2 − (4 − ジメチルアミノフェニル) エチル] ピロリジン − 3 − イル] − 3 − フェニル − 1, 3 − ジヒドロインドール − 2 − オン

実施例 16 で得られた (−) − 3 − [(S) − 1 − [2 − (4 − アミノ
 フェニル) エチル] ピロリジン − 3 − イル] − 3 − フェニル − 1, 3 − ジ
 ヒドロインドール − 2 − オン (0.22 g : 0.56 mmol)、ホルマリ
 ン (0.3 ml)、10%パラジウム活性炭 (0.05 g)、1 規定塩酸
 5 (1.1 ml) 存在下、メタノール (10 ml) 溶媒中、水素気流下室温
 で 1 時間攪拌した。10%パラジウム活性炭を濾別し、メタノールで洗浄
 後、濾液を減圧下濃縮した。濃縮物に酢酸エチルを加え、析出した結晶性
 物質を濾取し、酢酸エチルで洗浄、乾燥後、表題化合物の塩酸塩を 0.2
 6 g 得た。塩酸塩に 15%水酸化ナトリウムを加え、クロロホルムで抽出
 10 した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧下濃縮した。濃縮物に
 イソプロピルエーテルを加え、析出した結晶性物質を濾取し、イソプロピ
 ルエーテルで洗浄、乾燥後、表題化合物を 0.09 g (収率 36%) 得た。

融点 : 173.5 − 175.0 °C

$[\alpha]_D^{25} : -144.2^\circ$ (C = 0.59, CH₂Cl₂)。

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.34 − 1.54 (1H, m), 1.8
 0 − 2.02 (1H, m), 2.18 − 2.84 (8H, m), 2.89 (6
 H, s), 3.38 − 3.70 (1H, m), 6.66 (2H, d, J = 9.
 16 Hz), 6.91 (1H, d, J = 7.94 Hz), 6.94 − 7.12
 (3H, m), 7.16 − 7.48 (7H, m), 7.94 (1H, s)。

20 MS m/z : 426 (C₂₈H₃₁N₃O + H)。

(実施例 18) (−) − 3 − [(S) − 1 − [3 − (4 − メトキシフェニ
 ル) プロピル] ピロリジン − 3 − イル] − 3 − フェニル − 1, 3 − ジヒド
 ロインドール − 2 − オン

実施例 4 に準じて、(−) − 3 − フェニル − 3 − [(S) − ピロリジン
 25 − 3 − イル] − 1, 3 − ジヒドロインドール − 2 − オン (0.28 g : 1.
 01 mmol)、3 − (4 − メトキシフェニル) プロピルトシレート (0.

3.2 g : 1.00 mmol) より、表題化合物を油状物質として 0.41 g (収率 97%) 得た。

$[\alpha]_{D^{26.4}}: -132.0^\circ$ ($C=0.93$, CH_2Cl_2)。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.32–1.51 (1H, m), 1.56–1.78 (2H, m), 1.78–2.00 (1H, m), 2.12–2.82 (8H, m), 3.38–3.64 (1H, m), 3.77 (3H, s), 6.79 (2H, d, $J=8.55$ Hz), 6.92 (1H, d, $J=7.32$ Hz), 6.93–7.15 (3H, m), 7.16–7.53 (7H, m), 8.14–8.61 (1H, brs)。

MS m/z : 427 ($C_{28}H_{30}N_2O_2+H$)。

(実施例 19) (+) - 3 - [(S) - 1 - [2 - (2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル) エチル] ピロリジン-3-イル] - 3 - (2-ピリジル) - 1, 3-ジヒドロインドール-2-オン

実施例 4 に準じて、(+) - 3 - (2-ピリジル) - 3 - [(S) - ピロリジン-3-イル] - 1, 3-ジヒドロインドール-2-オン (0.11 g : 0.40 mmol)、2 - (2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル) エチルトシレート (0.13 g : 0.40 mmol) より、表題化合物を非晶質物質として 0.09 g (収率 52%) 得た。

$[\alpha]_{D^{26.2}}: +35.6^\circ$ ($C=0.62$, CH_2Cl_2)。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.71–2.16 (2H, m), 2.20–2.93 (8H, m), 3.13 (2H, t, $J=8.55$ Hz), 3.57–3.84 (1H, m), 4.51 (2H, t, $J=8.55$ Hz), 6.65 (1H, d, $J=7.94$ Hz), 6.73–7.07 (4H, m), 7.08–7.30 (2H, m), 7.31–7.49 (2H, m), 7.55–7.71 (1H, m), 8.19–8.55 (1H, brs), 8.57–8.70 (1H, m)。

MS m/z : 426 ($C_{27}H_{27}N_3O_2 + H$)。

(実施例 20) (-) - 3 - [(S) - 1 - [2 - (2, 3-ジヒドロ
ベンゾフラン-5-イル) エチル] ピロリジン-3-イル] - 3 - (2-
ピリジル) - 1, 3-ジヒドロインドール-2-オン

- 5 実施例 4 に準じて、(-) - 3 - (2-ピリジル) - 3 - [(S) - ピロリジン-3-イル] - 1, 3-ジヒドロインドール-2-オン (0.15 g : 0.54 mmol)、2 - (2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル) エチルトシレート (0.17 g : 0.54 mmol) より、表題化合物を非晶質物質として 0.11 g (収率 47%) 得た。

- 10 $[\alpha]_D^{28.6}$: -70.5° ($C=1.08$, CH_2Cl_2)。

- 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.43-1.66 (1H, m), 1.75-1.98 (1H, m), 2.12-2.92 (8H, m), 3.12 (2H, t, $J=8.55$ Hz), 3.26-3.87 (1H, m), 4.51 (2H, t, $J=8.55$ Hz), 6.48-6.75 (1H, m), 6.77-7.08 (4H, m), 7.09-7.27 (2H, m), 7.29-7.47 (2H, m), 7.60 (1H, dd, $J=7.94, 7.32$ Hz), 8.34-8.67 (2H, m)。

MS m/z : 426 ($C_{27}H_{27}N_3O_2 + H$)。

- 20 (実施例 21) (-) - 3 - [(S) - 1 - [(3-オキソ-3-フェニル) プロピル] ピロリジン-3-イル] - 3-フェニル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン

- 実施例 5 に準じて、(-) - 3-フェニル-3 - [(S) - ピロリジン-3-イル] - 1, 3-ジヒドロインドール-2-オン (0.28 g : 1.01 mmol)、ベータクロロプロピオフェノン (0.20 g : 1.2 mmol) より、表題化合物を油状物として 0.03 g (収率 7%) 得た。

$[\alpha]_D^{25.6}$: -104.3° ($C=0.50$, $CHCl_3$)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50–1.62 (1H, m), 1.90–2.04 (1H, m), 2.40–2.54 (2H, m), 2.84–3.03 (4H, m), 3.17–3.23 (2H, m), 3.55–3.68 (1H, m), 6.95 (1H, d, $J=7.32\text{ Hz}$), 7.06 (1H, d, $J=7.32\text{ Hz}$), 7.24–7.58 (10H, m), 7.91 (2H, d, $J=7.32\text{ Hz}$), 8.63 (1H, s)。

MS m/z : 411 ($\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}$)。

(実施例22) (–)–3–[(S)–1–[2–(4–メトキシフェノキシ)エチル]ピロリジン–3–イル]–3–フェニル–1, 3–ジヒドロインドール–2–オン

実施例4に準じて、(–)–3–フェニル–3–[(S)–ピロリジン–3–イル]–1, 3–ジヒドロインドール–2–オン (0.28g : 1.01mmol)、2–(4–メトキシフェノキシ)エチルトシレート (0.33g : 1.0mmol) より、表題化合物を白色結晶性物質として0.26g (収率60%) 得た。

融点 : 147.8–149.3℃

$[\alpha]_{\text{D}}^{26}$: –131.7° ($C=0.61$, CHCl_3)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41–1.53 (1H, m), 1.86–1.99 (1H, m), 2.35 (1H, dd, $J=15.26$, 8.55 Hz), 2.48 (1H, t, $J=9.16\text{ Hz}$), 2.67–2.88 (4H, m), 3.53–3.62 (1H, m), 3.75 (3H, s), 3.94 (1H, d, $J=6.10\text{ Hz}$), 3.96 (1H, d, $J=5.49\text{ Hz}$), 6.75–6.82 (4H, m), 6.92 (1H, d, $J=7.94\text{ Hz}$), 7.06 (1H, t, $J=7.32\text{ Hz}$), 7.21–7.42 (7H, m), 7.88 (1H, s)。

MS m/z : 429 ($\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{H}$)。

(実施例 23) (−) − 3 − [(S) − 1 − [2 − (4 − メチルフェノキシ) エチル] ピロリジン − 3 − イル] − 3 − フェニル − 1, 3 − ジヒドロインドール − 2 − オン

実施例 4 に準じて、(−) − 3 − フェニル − 3 − [(S) − ピロリジン − 3 − イル] − 1, 3 − ジヒドロインドール − 2 − オン (0.28 g : 1.01 mmol)、2 − (4 − メチルフェノキシ) エチルトシレート (0.31 g : 1.0 mmol) より、表題化合物を白色結晶性物質として 0.22 g (収率 54%) 得た。

融点 : 157.5 − 159.0 °C

[α]_D^{27.0} : −139.0° (C = 0.62, CHCl₃)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.41 − 1.53 (1H, m), 1.86 − 1.99 (1H, m), 2.27 (3H, s), 2.35 (1H, dd, J = 15.26, 8.55 Hz), 2.42 − 2.49 (1H, m), 2.68 − 2.89 (4H, m), 3.53 − 3.59 (1H, m), 3.95 − 3.99 (2H, m), 6.73 (2H, d, J = 8.55 Hz), 6.92 (1H, d, J = 7.94 Hz), 7.02 − 7.08 (3H, m), 7.21 − 7.42 (7H, m), 8.08 (1H, s)。

MS m/z : 413 (C₂₇H₂₈N₂O₂ + H)。

(実施例 24) (+) − 3 − ベンジル − 3 − [(S) − 1 − [2 − (2, 3 − ジヒドロベンゾフラン − 5 − イル) エチル] ピロリジン − 3 − イル] − 1, 3 − ジヒドロインドール − 2 − オン

実施例 4 に準じて、(+) − 3 − ベンジル − 3 − [(S) − ピロリジン − 3 − イル] − 1, 3 − ジヒドロインドール − 2 − オン (0.05 g : 0.18 mmol)、2 − (2, 3 − ジヒドロベンゾフラン − 5 − イル) エチルトシレート (0.06 g : 0.2 mmol) より、表題化合物を結晶性粉末として 0.05 g (収率 60%) 得た。

融点：187.2-189.0℃

$[\alpha]_D^{28.3} : +34.3^\circ$ (C=0.34, CHCl₃)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.50-1.76 (1H, m), 1.80-2.02 (1H, m), 2.22-2.76 (6H, m), 2.78-3.06 (3H, m), 3.07-3.34 (4H, m), 4.53 (2H, t, J=8.55 Hz), 6.61 (1H, d, J=7.94 Hz), 6.67 (1H, d, J=7.94 Hz), 6.76-6.92 (3H, m), 6.94-7.16 (6H, m), 7.18-7.33 (2H, m)。

MS m/z : 439 (C₂₉H₃₀N₂O₂+H)。

10 (実施例25) (-) - 3-ベンジル-3-[(S)-1-[2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)エチル]ピロリジン-3-イル]-1,3-ジヒドロインドール-2-オン

実施例24に準じて、(-)-3-ベンジル-3-[(S)-ピロリジン-3-イル]-1,3-ジヒドロインドール-2-オン(0.05g : 0.18mmol)、2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)エチルトシレート(0.06g : 0.19mmol)より、表題化合物を淡紫色結晶性粉末として0.03g(収率45%)得た。

融点：184.5-185.8℃

$[\alpha]_D^{27.9} : -72.2^\circ$ (C=0.28, CHCl₃)。

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.86-2.08 (2H, m), 2.12-2.36 (2H, m), 2.40-2.72 (4H, m), 2.74-2.99 (3H, m), 3.01-3.34 (4H, m), 4.53 (2H, t, J=8.55 Hz), 6.63 (1H, d, J=7.94 Hz), 6.67 (1H, d, J=7.94 Hz), 6.76-7.18 (9H, m), 7.20-7.26 (1H, m), 7.39 (1H, s)。

25 MS m/z : 439 (C₂₉H₃₀N₂O₂+H)。

(実施例 26) (−) − 3 − [(S) − 1 − [2 − (6 − メチルピリジン − 2 − イル) エチル] ピロリジン − 3 − イル] − 3 − フェニル − 1, 3 − ジヒドロインドール − 2 − オン

実施例 4 に準じて、(−) − 3 − フェニル − 3 − [(S) − ピロリジン − 3 − イル] − 1, 3 − ジヒドロインドール − 2 − オン (0.10 g : 0.36 mmol)、2 − (6 − メチル − 2 − ピリジル) エチルトシレート (0.11 g : 0.37 mmol) より、表題化合物を非晶質物質として 0.12 g (収率 79%) 得た。

$[\alpha]_D^{27.9} : -146.4^\circ$ (C = 1.16, CHCl₃)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.24 − 1.46 (1H, m), 1.74 − 2.06 (1H, m), 2.23 − 2.39 (1H, m), 2.40 − 2.53 (4H, m), 2.58 − 2.92 (6H, m), 3.41 − 3.62 (1H, m), 6.77 − 6.95 (3H, m), 7.02 (1H, t, J = 7.32 Hz), 7.10 − 7.50 (8H, m), 8.27 − 8.58 (1H, brs)。

MS m/z : 398 (C₂₆H₂₇N₃O + H)。

(実施例 27) (−) − 3 − [(S) − 1 − [3 − (5 − メチルフラン − 2 − イル) プロピル] ピロリジン − 3 − イル] − 3 − フェニル − 1, 3 − ジヒドロインドール − 2 − オン

実施例 4 に準じて、(−) − 3 − フェニル − 3 − [(S) − ピロリジン − 3 − イル] − 1, 3 − ジヒドロインドール − 2 − オン (0.07 g : 0.25 mmol)、3 − (5 − メチルフラン − 2 − イル) − プロピルトシレート (0.07 g : 0.25 mmol) より、表題化合物を油状物質として 0.05 g (収率 50%) 得た。

$[\alpha]_D^{27.5} : -133.3^\circ$ (C = 0.48, CHCl₃)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.32 − 1.54 (1H, m), 1.5

- 8-1.79 (2H, m), 1.80-2.02 (1H, m), 2.10-2.84 (8H, m), 2.22 (3H, s), 3.42-3.68 (1H, m), 5.80 (2H, brs), 6.92 (1H, d, $J=7.94\text{ Hz}$), 7.07 (1H, t, $J=7.32\text{ Hz}$), 7.14-7.48 (7H, m),
- 5 8.10-8.52 (1H, brs)。

MS m/z : 401 ($\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}$)。

(実施例 28) (-)-3-[(S)-1-[3-(6-メチルピリジン-2-イル) プロピル] ピロリジン-3-イル]-3-フェニル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン

- 10 (-)-3-フェニル-3-[(S)-1-[3-(6-メチル-2-ピリジル)-2-プロペニル]-ピロリジン-3-イル]-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン (0.16 g : 0.38 mmol) より、表題化合物を油状物質として 0.08 g (収率 52%) 得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{25.0}$: -84.6° ($C=0.82$, CHCl_3)。

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32-1.52 (1H, m), 1.67-1.95 (3H, m), 2.14-2.54 (4H, m), 2.50 (3H, s), 2.58-2.81 (4H, m), 3.33-3.65 (1H, m), 6.77-6.94 (3H, m), 6.97-7.09 (1H, m), 7.14-7.50 (8H, m), 8.59-9.51 (1H, brs)。

- 20 MS m/z : 412 ($\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O} + \text{H}$)。

(実施例 29) (-)-3-[(S)-1-[2-(5-メチルフラン-2-イル) エチル] ピロリジン-3-イル]-3-フェニル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン

- 実施例 4 に準じて、(-)-3-フェニル-3-[(S)-ピロリジン-3-イル]-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン (0.13 g : 0.47 mmol)、2-(5-メチルフラン-2-イル)-エチルトシレー
- 25

ト (0.13 g : 0.47 mmol) より、表題化合物を油状物質として 0.09 g (収率 51%) 得た。

$[\alpha]_D^{28.4} : -120.9^\circ$ ($C=0.92$, CHCl_3)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30–1.53 (1H, m), 1.7
5 5–2.01 (1H, m), 2.20 (3H, s), 2.23–2.47 (2
H, m), 2.50–2.84 (6H, m), 3.41–3.63 (1H, m),
5.67–5.86 (2H, m), 6.92 (1H, d, $J=7.94\text{ Hz}$),
7.05 (1H, t, $J=7.32\text{ Hz}$), 7.13–7.45 (7H, m),
8.45–8.87 (1H, brs)。

10 MS m/z : 387 ($\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}$)。

(実施例 30) (–) – 3 – [(S) – 1 – [3 – (フラン – 2 – イル) –
プロピル] ピロリジン – 3 – イル] – 3 – フェニル – 1, 3 – ジヒドロイ
ンドール – 2 – オン

実施例 4 に準じて、(–) – 3 – フェニル – 3 – [(S) – ピロリジン
15 – 3 – イル] – 1, 3 – ジヒドロインドール – 2 – オン (0.14 g : 0.
50 mmol)、3 – (フラン – 2 – イル) プロピルトシレート (0.1
5 g : 0.55 mmol) より、表題化合物を白色結晶性物質として 0.1
2 g (収率 63%) 得た。

融点 : 175.0°C (分解)

20 $[\alpha]_D^{25.3} : -142.3^\circ$ ($C=0.84$, CHCl_3)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36–1.49 (1H, m), 1.6
8–1.80 (2H, m), 1.83–1.97 (1H, m), 2.21–2.
48 (4H, m), 2.58–2.73 (4H, m), 3.47–3.60
(1H, m), 5.94 (1H, d, $J=3.05\text{ Hz}$), 6.25 (1H,
25 dd, $J=3.05$, 1.83 Hz), 6.92 (1H, d, $J=7.93\text{ Hz}$),
7.05–7.10 (1H, m), 7.20–7.41 (8H, m)。

8.03 (1H, s)。

MS m/z : 387 ($C_{25}H_{26}N_2O_2 + H$)。

(実施例31) (−)-3-[(S)-1-[2-(3-メトキシフェニル)エチル]ピロリジン-3-イル]-3-フェニル-1,3-ジヒドロ
5 インドール-2-オン

実施例4に準じて、(−)-3-フェニル-3-[(S)-ピロリジン-3-イル]-1,3-ジヒドロインドール-2-オン (0.14g : 0.50mmol) 2-(3-メトキシフェニル)エチルトシレート (0.15g : 0.55mmol) より、表題化合物を非晶質物質として0.12g
10 (収率63%) 得た。

$[\alpha]_D^{25.5} : -152.9^\circ$ ($C=1.65$, $CHCl_3$)。

^1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.43-1.54 (1H, m), 1.87-1.99 (1H, m), 2.30-2.84 (8H, m), 3.52-3.64 (1H, m), 3.77 (3H, s), 6.71-6.74 (3H, m),
15 6.92 (1H, d, $J=7.94$ Hz), 7.03-7.08 (1H, m), 7.14-7.20 (1H, m), 7.24-7.43 (7H, m), 8.21 (1H, s)。

MS m/z : 413 ($C_{27}H_{28}N_2O_2 + H$)。

(実施例32) (−)-3-[(S)-1-[2-(3-ヒドロキシフェニル)エチル]ピロリジン-3-イル]-3-フェニル-1,3-ジヒドロ
20 ロインドール-2-オン

実施例31で得られた(−)-3-[(S)-1-[2-(3-メトキシフェニル)エチル]ピロリジン-3-イル]-3-フェニル-1,3-ジヒドロインドール-2-オン (0.17g : 0.40mmol) および4
25 7%臭化水素酸 (5ml) の混合物を加熱還流下2時間攪拌した。冷却後炭酸カリウムにてアルカリ性とし、クロロホルムにて抽出した。炭酸カリ

ウムにて乾燥後、減圧下濃縮し、非晶質物質として表題化合物を0.10 g (収率53%)を得た。

$[\alpha]_D^{26.7} : -74.9^\circ$ (C=1.04, CHCl₃)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.70-1.74 (1H, m), 1.90-2.02 (1H, m), 2.28-2.43 (2H, m), 2.60-2.83 (6H, m), 3.51-3.57 (1H, m), 6.61-6.67 (3H, m), 6.91 (1H, d, J=7.32 Hz), 7.00-7.11 (2H, m), 7.20-7.42 (8H, m), 8.39 (1H, s)。

MS m/z : 399 (C₂₆H₂₆N₂O₂+H)。

10 (実施例33) (-)-3-[(S)-1-[2-(3-ニトロフェニル)エチル]ピロリジン-3-イル]-3-フェニル-1,3-ジヒドロインドール-2-オン

実施例4に準じて、(-)-3-フェニル-3-[(S)-ピロリジン-3-イル]-1,3-ジヒドロインドール-2-オン(0.28g : 1.01 mmol) 2-(3-ニトロフェニル)エチルトシレート(0.32g : 1.0 mmol)より、表題化合物をシロップとして0.32g (収率75%)得た。

$[\alpha]_D^{25.6} : -104.3^\circ$ (C=1.66, CHCl₃)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.43-1.52 (1H, m), 1.85-1.98 (1H, m), 2.33-2.50 (2H, m), 2.56-2.85 (6H, m), 3.47-3.62 (1H, m), 6.93 (1H, d, J=7.33 Hz), 7.00-7.05 (1H, m), 7.22-7.50 (9H, m), 8.02-8.05 (2H, m), 8.42 (1H, s)。

25 (実施例34) (-)-3-[(S)-1-[2-(3-アミノフェニル)エチル]ピロリジン-3-イル]-3-フェニル-1,3-ジヒドロインドール-2-オン

実施例 16 に準じて、(−)-3-[(S)-1-[2-(3-ニトロフェニル)エチル]ピロリジン-3-イル]-3-フェニル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン (0.08 g : 0.19 mmol) より表題化合物を非晶質物質として 0.05 g (収率 68%) を得た。

5 $[\alpha]_D^{25.6} : -123.5^\circ$ (C=0.90, CHCl₃)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.40-1.65 (1H, m), 1.85-2.02 (1H, m), 2.39-2.46 (2H, m), 2.61-2.81 (5H, m), 3.45-3.70 (3H, m), 6.48-6.56 (3H, m), 6.91 (1H, d, J=7.33 Hz), 7.00-7.09 (2H, m), 7.23-7.43 (8H, m), 7.92 (1H, s)。

MS m/z : 398 (C₂₆H₂₇N₃O+H)。

(実施例 35) (−)-3-[(S)-1-[2-(3-ジメチルアミノフェニル)エチル]ピロリジン-3-イル]-3-フェニル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン

15 実施例 34 の (−)-3-[(S)-1-[2-(3-アミノフェニル)エチル]ピロリジン-3-イル]-3-フェニル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン (0.05 g : 0.11 mmol)、30%ホルマリン (0.03 g)、10%パラジウム炭素 (0.01 g) およびメタノール (10 ml) の混合物を水素気流下、室温で 1 時間攪拌した。不溶物を濾去後、減圧下に溶媒を濃縮し、残留物に希水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。炭酸カリウムにて乾燥後、減圧下に濃縮し、表題化合物を油状物として 0.05 g (収率定量的) を得た。

$[\alpha]_D^{23.2} : -105.6^\circ$ (C=0.69, CHCl₃)。

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.42-1.60 (1H, m), 1.85-1.99 (1H, m), 2.27-2.35 (1H, m), 2.40-2.47 (1H, m), 2.53-2.83 (6H, m), 2.90 (6H, s),

3.51-3.63 (1H, m), 6.50-6.58 (3H, m), 6.90 (1H, d, $J=7.94\text{ Hz}$), 7.02-7.15 (2H, m), 7.22-7.43 (7H, m), 8.45 (1H, s)。

MS m/z : 426 ($\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}+\text{H}$) 。

5 (実施例36) (一)-3-[(S)-1-[2-(3,4-ジメチルフェニル)エチル]ピロリジン-3-イル]-3-フェニル-1,3-ジヒドロインドール-2-オン

実施例4に準じて、(一)-3-フェニル-3-[(S)-ピロリジン-3-イル]-1,3-ジヒドロインドール-2-オン (0.09g : 0.32mmol)、2-(3,4-ジメチルフェニル)エチルトシレート (0.10g : 0.32mmol) より、表題化合物を非晶質物質として0.11g (収率80%) 得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{25.4}$: -130.9° ($C=2.14$, CHCl_3) 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.52 (1H, brs), 1.97 (1H, brs), 2.21 (6H, s), 2.41-2.84 (8H, m), 3.60-3.63 (1H, m), 6.87-6.94 (3H, m), 7.00-7.09 (2H, m), 7.23-7.46 (7H, m), 7.82 (1H, s) 。

MS m/z : 411 ($\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}+\text{H}$) 。

20 (実施例37) (一)-3-[(S)-1-[2-(3-メチルフェニル)エチル]ピロリジン-3-イル]-3-フェニル-1,3-ジヒドロインドール-2-オン

実施例4に準じて、(一)-3-フェニル-3-[(S)-ピロリジン-3-イル]-1,3-ジヒドロインドール-2-オン (0.09g : 0.32mmol)、2-(3-メチルフェニル)エチルトシレート (0.10g : 0.32mmol) より、表題化合物を非晶質物質として0.11g

(収率 76%) 得た。

$[\alpha]_D^{25.4} : -131.6^\circ$ ($C=1.95$, CHCl_3)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.53 (1H, brs), 1.95 (1H, brs), 2.30 (3H, s), 2.35–3.00 (7H, m),
 5 3.56–3.60 (1H, m), 6.91–7.18 (6H, m, 7.25–7.43 (8H, m), 7.76 (1H, s)。

MS m/z : 397 ($\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}+\text{H}$)。

(実施例 38) (–) – 3 – [(S) – 1 – [2 – (3 – メチルフェニル) プロピル] ピロリジン – 3 – イル] – 3 – フェニル – 1, 3 – ジヒドロイ
 10 ンドール – 2 – オン

実施例 4 に準じて、(–) – 3 – フェニル – 3 – [(S) – ピロリジン – 3 – イル] – 1, 3 – ジヒドロインドール – 2 – オン (0.08 g : 0.29 mmol)、3 – (3 – メチルフェニル) プロピルトシレート (0.09 g : 0.29 mmol) より、表題化合物を非晶質物質として 0.10 g (収率 89%) 得た。
 15

$[\alpha]_D^{21.9} : -128.7^\circ$ ($C=1.85$, CHCl_3)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (1H, brs), 1.73–1.79 (1H, m), 1.93 (1H, brs), 2.32 (3H, s), 2.20–2.60 (7H, m), 2.76 (2H, brs), 3.55–3.61 (1H, m), 6.92–7.00 (4H, m), 7.06–7.18 (2H, m), 7.22–7.44 (7H, m), 8.02 (1H, s)。
 20

MS m/z : 411 ($\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}+\text{H}$)。

(実施例 39) (–) – 3 – [(S) – 1 – [(2, 3 – ジヒドロベンゾフラン – 5 – イル) メチル] ピロリジン – 3 – イル] – 3 – フェニル – 1, 3 – ジヒドロイ
 25 ンドール – 2 – オン

(–) – 3 – フェニル – 3 – [(S) – ピロリジン – 3 – イル] – 1,

- 3-ジヒドロインドール-2-オン (0.11 g : 0.40 mmol)、2, 3-ジヒドロ-5-ホルミルベンゾフラン (0.15 g : 1.00 mmol)、
 ホウ素化水素三酢酸ナトリウム (0.32 g : 1.50 mmol)、酢酸
 (0.06 g) をテトラヒドロフラン (8 ml) 中室温下3時間攪拌した。
 5 反応液を氷水にあげ、水酸化ナトリウム水溶液で塩基性とし、クロロホルムで抽出、水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。クロロホルムを減圧下留去して得られた残留物に酢酸エチルを加え、析出した白色結晶性物質を濾取し、酢酸エチルで洗浄後、乾燥し、表題化合物を0.31 g 得た。
 得られた結晶性物質 (0.29 g : 0.70 mmol) に酢酸エチル (32
 10 ml) を加え、再結晶し、析出した白色綿状結晶性物質を濾取し、酢酸エチルで洗浄後、乾燥し、表題化合物を0.16 g (収率55%) 得た。

融点: 216.0-217.0℃

$[\alpha]_{D^{29.9}}: -157.1^{\circ}$ (C=0.52, CHCl₃)。

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.32-1.50 (1H, m), 1.7
 15 2-1.96 (1H, m), 2.20-2.34 (1H, m), 2.37-2.46 (1H, m), 2.49-2.62 (1H, m), 2.65-2.74 (1H, m), 3.16 (2H, t, J=8.55 Hz), 3.24-3.66 (3H, m), 4.53 (2H, t, J=8.55 Hz), 6.67 (1H, d, J=7.94 Hz), 6.82-6.98 (2H, m), 7.01-
 20 7.14 (2H, m), 7.16-7.44 (7H, m), 7.81 (1H, s)。

MS m/z : 411 (C₂₇H₂₆N₂O₂+H)。

(実施例40) (-)-3-[(S)-1-(2-ピコリル)ピロリジン-3-イル]-3-フェニル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン

- 25 実施例39に準じて、(-)-3-フェニル-3-[(S)-ピロリジン-3-イル]-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン (0.10 g :

0.36 mmol) とピリジン-2-アルデヒド (0.04 g : 0.36 mmol) より、表題化合物を結晶性粉末として0.09 g (収率66%) 得た。

融点 : 178.5 - 180.0 °C

5 $[\alpha]_{D^{27.7}} : -170.8^{\circ}$ (C=0.71, CHCl₃)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.31-1.52 (1H, m), 1.77-2.05 (1H, m), 2.25-2.40 (1H, m), 2.47-2.54 (1H, m), 2.58-2.72 (1H, m), 2.76-2.84 (1H, m), 3.36-3.84 (3H, m), 6.92 (1H, d, J = 7.94 Hz), 6.97-7.50 (10H, m), 7.52-7.67 (1H, m), 7.78-8.20 (1H, brs), 8.50 (1H, d, J = 3.05 Hz)。

MS m/z : 370 (C₂₄H₂₃N₃O + H)。

15 (実施例41) (-)-3-[(S)-1-(3-ピコリル) ピロリジン-3-イル]-3-フェニル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン

実施例39に準じて、(-)-3-フェニル-3-[(S)-ピロリジン-3-イル]-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン (0.10 g : 0.36 mmol) とピリジン-3-アルデヒド (0.04 g : 0.36 mmol) より、表題化合物を結晶性粉末として0.08 g (収率61%) 得た。

融点 : 184.3 - 186.0 °C

$[\alpha]_{D^{29.0}} : -153.9^{\circ}$ (C=0.77, CHCl₃)。

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.31-1.52 (1H, m), 1.77-2.02 (1H, m), 2.23-2.76 (4H, m), 3.31-3.68 (3H, m), 6.92 (1H, d, J = 7.32 Hz), 6.98-7.45 (9H, m), 7.51-7.68 (1H, m), 7.82-8.1

1 (1H, b r s), 8.36–8.56 (2H, m)。

MS m/z : 370 ($C_{24}H_{23}N_3O+H$)。

(実施例42) (–)–3–[(S)–1–(4–ピコリル)ピロリジン–3–イル]–3–フェニル–1, 3–ジヒドロインドール–2–オン

- 5 実施例39に準じて、(–)–3–フェニル–3–[(S)–ピロリジン–3–イル]–1, 3–ジヒドロインドール–2–オン (0.10g : 0.36mmol) とピリジン–4–アルデヒド (0.04g : 0.36mmol) より、表題化合物を結晶性粉末として0.08g (収率58%) 得た。

- 10 融点 : 149.8–150.5℃

$[\alpha]_D^{29.9} : -175.2^\circ$ ($C=0.65$, $CHCl_3$)。

- ^1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.32–1.52 (1H, m), 1.79–2.02 (1H, m), 2.25–2.42 (1H, m), 2.44–2.58 (2H, m), 2.67 (1H, t, $J=9.16Hz$), 3.36–3.64 (3H, m), 6.93 (1H, d, $J=7.32Hz$), 7.02–7.48 (10H, m), 7.61–7.83 (1H, b r s), 8.50 (2H, dd, $J=4.27, 1.22Hz$)。
- 15

MS m/z : 370 ($C_{24}H_{23}N_3O+H$)。

- (実施例43) (–)–3–[(S)–1–(6–メチル–2–ピコリル)ピロリジン–3–イル]–3–フェニル–1, 3–ジヒドロインドール–2–オン
- 20

- 実施例39に準じて、(–)–3–フェニル–3–[(S)–ピロリジン–3–イル]–1, 3–ジヒドロインドール–2–オン (0.07g : 0.25mmol) と6–メチル–2–ピリジンカルボキシアルデヒド (0.03g : 0.25mmol) より、表題化合物を白色結晶性粉末として0.04g (収率36%) 得た。
- 25

融点：147.5-149.3℃

$[\alpha]_D^{30.8} : -184.5^\circ$ (C=0.24, CHCl₃)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.30-1.48 (1H, m), 1.80-2.02 (1H, m), 2.24-2.42 (1H, m), 2.43-2.56 (4H, m), 2.58-2.70 (1H, m), 2.72-2.86 (1H, m), 3.41-3.78 (3H, m), 6.91-7.00 (2H, m), 7.03-7.44 (9H, m), 7.44-7.53 (1H, m), 8.00 (1H, s)。

MS m/z : 384 (C₂₅H₂₅N₃O+H)。

10 (実施例44) (-)-3-[(S)-1-(3-トリル)ピロリジン-3-イル]-3-フェニル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン

実施例39に準じて、(-)-3-フェニル-3-[(S)-ピロリジン-3-イル]-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン (0.10g : 0.36mmol) と *m*-トルアルデヒド (0.04g : 0.36mmol) より、表題化合物を油状物質として0.13g (収率94%) 得た。

$[\alpha]_D^{28.8} : -137.5^\circ$ (C=1.29, CHCl₃)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.27-1.49 (1H, m), 1.80-1.98 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.18-2.36 (1H, m), 2.38-2.79 (3H, m), 3.27-3.69 (3H, m), 6.91 (1H, d, J=7.32Hz), 6.95-7.47 (12H, m), 8.05-8.55 (1H, brs)。

MS m/z : 383 (C₂₆H₂₆N₂O+H)。

25 (実施例45) (-)-3-[(S)-1-(3-ニトロベンジル)ピロリジン-3-イル]-3-フェニル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン

実施例39に準じて、(-)-3-フェニル-3-[(S)-ピロリジ

ン-3-イル]-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン (0.10 g : 0.36 mmol) と 3-ニトロベンズアルデヒド (0.05 g : 0.36 mmol) より、表題化合物を油状物質として 0.14 g (収率 90%) 得た。

5 $[\alpha]_D^{25} : -145.8^\circ$ (C=1.33, CHCl₃)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.34-1.54 (1H, m), 1.81-2.02 (1H, m), 2.34-2.68 (4H, m), 3.34-3.78 (3H, m), 6.93 (1H, d, J=7.32 Hz), 7.05-7.50 (10H, m), 7.57 (1H, d, J=7.94 Hz), 7.86-8.29 (2H, m)。

MS m/z : 414 (C₂₅H₂₃N₃O₃+H)。

(実施例 46) (-)-3-[(S)-1-(4-ニトロベンジル) ピロリジン-3-イル]-3-フェニル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン

15 実施例 39 に準じて、(-)-3-フェニル-3-[(S)-ピロリジン-3-イル]-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン (0.09 g : 0.32 mmol) と 4-ニトロベンズアルデヒド (0.05 g : 0.36 mmol) より、表題化合物を油状物質として 0.13 g (収率 94%) 得た。

20 $[\alpha]_D^{25} : -137.1^\circ$ (C=1.25, CHCl₃)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.29-1.52 (1H, m), 1.77-2.04 (1H, m), 2.26-2.75 (4H, m), 3.37-3.77 (3H, m), 6.94 (1H, d, J=7.32 Hz), 7.02-7.57 (10H, m), 7.77-8.35 (3H, m)。

25 MS m/z : 414 (C₂₅H₂₃N₃O₃+H)。

(実施例 47) (-)-3-[(S)-1-[(5-メチル) フルフリル]

ピロリジン-3-イル]-3-フェニル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン

実施例 39 に準じて、(-)-3-フェニル-3-[(S)-ピロリジン-3-イル]-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン (0.10 g : 0.36 mmol) と 5-メチルフルフラール (0.04 g : 0.36 mmol) より、表題化合物を油状物質として 0.11 g (収率 85%) 得た。

$[\alpha]_D^{25} : -140.4^\circ$ (C=1.03, CHCl₃)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.32-1.54 (1H, m), 1.74-2.05 (1H, m), 2.09-2.29 (1H, m), 2.24 (3H, s), 2.30-2.47 (1H, m), 2.59-2.94 (2H, m), 3.27-3.68 (3H, m), 5.83 (1H, brs), 5.97 (1H, brs), 6.91 (1H, d, J=7.94 Hz), 6.95-7.10 (1H, m), 7.14-7.44 (7H, m), 8.05-8.65 (1H, brs)。

MS m/z : 373 (C₂₄H₂₄N₂O₂+H)。

(実施例 48) (-)-3-[(S)-1-[(4-メトキシ-3-メチル)ベンジル]ピロリジン-3-イル]-3-フェニル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン

実施例 39 に準じて、(-)-3-フェニル-3-[(S)-ピロリジン-3-イル]-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン (0.10 g : 0.36 mmol) と 4-メトキシ-3-メチルベンズアルデヒド (0.05 g : 0.36 mmol) より、表題化合物を結晶性粉末として 0.1 g (収率 67%) 得た。

融点 : 207.5-208.7℃

$[\alpha]_D^{25} : -152.7^\circ$ (C=0.48, CHCl₃)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.30-1.54 (1H, m), 1.8

0-1.98 (1H, m), 2.18 (3H, s), 2.20-2.36 (1H, m), 2.38-2.50 (1H, m), 2.52-2.63 (1H, m), 2.64-2.76 (1H, m), 3.24-3.64 (3H, m), 3.79 (3H, s), 6.71 (1H, d, $J=7.94\text{ Hz}$), 6.91 (1H, d, $J=7.94\text{ Hz}$), 6.94-7.13 (3H, m), 7.16-7.44 (7H, m), 7.84-8.12 (1H, brs).

MS m/z : 413 ($\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2+\text{H}$).

(実施例 49) (-)-3-[(S)-1-(3-アミノベンジル) ピロリジン-3-イル]-3-フェニル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン

実施例 16 に準じて、(-)-3-[(S)-1-(3-ニトロベンジル) ピロリジン-3-イル]-3-フェニル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン (0.07 g : 0.14 mmol) より表題化合物を非晶質物質として 0.03 g (収率 46%) 得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} : -176.9^\circ$ ($C=0.22$, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.34-1.54 (1H, m), 1.74-1.98 (1H, m), 2.02-2.36 (1H, m), 2.38-2.48 (1H, m), 2.50-2.64 (1H, m), 2.65-2.78 (1H, m), 3.22-3.86 (5H, m), 6.55 (1H, d, $J=7.94\text{ Hz}$), 6.58-6.72 (2H, m), 6.91 (1H, d, $J=7.94\text{ Hz}$), 6.94-7.12 (2H, m), 7.15-7.50 (7H, m), 7.78-7.98 (1H, brs).

MS m/z : 384 ($\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}+\text{H}$).

(実施例 50) (-)-3-[(S)-1-(4-アミノベンジル) ピロリジン-3-イル]-3-フェニル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン

実施例 16 に準じて、(−)-3-[(S)-1-(4-ニトロベンジル)ピロリジン-3-イル]-3-フェニル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン (0.08 g : 0.14 mmol) より表題化合物を非晶質物質として 0.01 g (収率 13%) 得た。

5 $[\alpha]_D^{30.9} : -167.4^\circ$ (C=0.04, CHCl₃)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.30-1.54 (1H, m), 1.76-1.96 (1H, m), 2.12-2.32 (1H, m), 2.36-2.44 (1H, m), 2.46-2.62 (1H, m), 2.63-2.74 (1H, m), 3.16-3.70 (5H, m), 6.60 (2H, d, J=7.94 Hz), 6.90 (1H, d, J=7.94 Hz), 6.92-7.12 (3H, m), 7.14-7.44 (7H, m), 7.71 (1H, s)。

MS m/z : 384 (C₂₅H₂₅N₃O+H)。

15 (実施例 51) (−)-3-[(S)-1-(3-メトキシベンジル)ピロリジン-3-イル]-3-フェニル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン

実施例 39 に準じて、(−)-3-フェニル-3-[(S)-ピロリジン-3-イル]-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン (0.08 g : 0.29 mmol) と *m*-アニスアルデヒド (0.04 g : 0.29 mmol) より、表題化合物を結晶性粉末として 0.08 g (収率 67%) 得た。

20 融点 : 150.8-152.0℃

$[\alpha]_D^{31.2} : -139.5^\circ$ (C=0.76, CHCl₃)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.27-1.50 (1H, m), 1.77-2.01 (1H, m), 2.21-2.37 (1H, m), 2.41-2.61 (2H, m), 2.64-2.79 (1H, m), 3.29-3.67 (3H, m), 3.77 (3H, s), 6.59-6.94 (4H, m), 6.98-7.47 (9H, m), 7.95-8.88 (1H, brs)。

MS m/z : 399 ($C_{26}H_{26}N_2O_2 + H$)。

(実施例 5 2) (−) − 3 − [(S) − 1 − (4 − t − ブチルベンジル) −
ピロリジン − 3 − イル] − 3 − フェニル − 1, 3 − ジヒドロインドール −
2 − オン

- 5 実施例 3 9 に準じて、(−) − 3 − フェニル − 3 − [(S) − ピロリジン − 3 − イル] − 1, 3 − ジヒドロインドール − 2 − オン (0.10 g : 0.36 mmol) と 4 − t − ブチルベンズアルデヒド (0.06 g : 0.36 mmol) より、表題化合物を油状物質として 0.11 g (収率 70 %) 得た。

- 10 $[\alpha]_D^{28.2} : -125.4^\circ$ ($C = 1.06$, $CHCl_3$)。

- 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.29 (9H, s), 1.26 − 1.54 (1H, m), 1.61 − 2.05 (1H, m), 2.14 − 2.35 (1H, m), 2.43 − 2.50 (1H, m), 2.50 − 2.64 (1H, m), 2.71 − 2.79 (1H, m), 3.28 − 3.68 (3H, m), 6.90 (1H, d, $J = 7.94$ Hz), 6.96 − 7.47 (12H, m), 8.09 − 8.55 (1H, brs)。

- MS m/z : 425 ($C_{29}H_{32}N_2O + H$)。

- (実施例 5 3) (−) − 3 − ベンジル − [(S) − 1 − (6 − メチル − 2 −
ピコリル) ピロリジン − 3 − イル] − 1, 3 − ジヒドロインドール − 2
 20 − オン

- 実施例 3 9 に準じて、(−) − 3 − ベンジル − 3 − [(S) − ピロリジン − 3 − イル] − 1, 3 − ジヒドロインドール − 2 − オン (0.05 g : 0.17 mmol)、6 − メチル − 2 − ピリジンカルボキシアレヒド (0.02 g : 0.17 mmol) より、表題化合物を淡紫色結晶性粉末として 0.04 g (収率 63 %) 得た。

融点 : 177.8 − 179.0 °C

$[\alpha]_D^{27.8} : -121.1^\circ$ ($C=0.32$, CHCl_3)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.72–2.08 (2H, m), 2.24–2.50 (2H, m), 2.52 (3H, s), 2.68–2.98 (3H, m), 3.06 (1H, d, $J=12.82\text{ Hz}$), 3.24 (1H, d, $J=12.82\text{ Hz}$), 3.67 (1H, d, $J=23.80\text{ Hz}$), 3.72 (1H, d, $J=23.80\text{ Hz}$), 6.61 (1H, d, $J=7.32\text{ Hz}$), 6.76–6.90 (2H, m), 6.92–7.42 (9H, m), 7.49–7.55 (1H, m)。

MS m/z : 398 ($\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}+\text{H}$)。

10 (参考例1) 3-フェニル-3-[(1-トシル)ピペリジン-4-イル]-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン

アルゴン気流下、3-フェニル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン (1.88 g : 9 mmol) のテトラヒドロフラン (70 ml) 溶液に、塩-氷浴冷却下、*n*-ブチルリチウム-*n*-ヘキサン溶液 (12 ml : 18 mmol ; 1.5 M 溶液) を10分間かけて滴下し、氷浴下45分間攪拌した。この反応液にN-トシル-4-ピペリジニルトシレート (3.69 g : 9 mmol) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液を加え、テトラヒドロフラン還流下に1時間攪拌した。冷却後反応液を酢酸を含む氷にあげ、ジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ジクロロメタンを減圧留去し、得られた結晶性粉末を乾燥して表題化合物を2.95 g (収率73%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.09–1.20 (1H, m), 1.50–1.70 (3H, m), 2.11–2.28 (2H, m), 2.34–2.44 (4H, m), 3.69–3.82 (2H, m), 6.93 (1H, d, $J=6.71\text{ Hz}$), 7.10–7.16 (1H, m), 7.23–7.38 (9H, m), 7.59 (2H, d, $J=7.93\text{ Hz}$), 7.95 (1H,

s)。

(参考例2) 3-フェニル-3-(ピペリジン-4-イル)-1, 3-ジ
ヒドロインドール-2-オン

参考例1で得られた3-フェニル-3-[(1-トシル)ピペリジン-
5 4-イル]-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン(2.45g:5.5
mmol)及びフェノール(2.5g)を47%臭化水素酸(25ml)
中、還流下に1時間攪拌した。冷却後反応液をn-ヘキサン-エーテル(1
/1)混合物で抽出し、水層を10%水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ
性とした。このアルカリ性水溶液をクロロホルム(30ml, 20ml)
10 により抽出し、無水炭酸ナトリウムで乾燥した。クロロホルムを留去し、
表題化合物を1.61g(定量的収率)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87-1.02 (1H, m), 1.3
7-1.52 (3H, m), 2.53-2.70 (3H, m), 2.94-3.
08 (2H, m), 6.91 (1H, d, $J=7.93\text{ Hz}$), 7.04-
15 7.10 (1H, m), 7.21-7.47 (7H, m), 8.00-10.
50 (1H, br s)。

(参考例3) 3-フェニル-3-[(S)-(1-トシル)ピロリジン-
3-イル]-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン

アルゴン気流下、3-フェニル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オ
20 ン(0.63g:3mmol)のテトラヒドロフラン(25ml)溶液に、
塩-氷浴冷却下、n-ブチルリチウム-n-ヘキサン溶液(4ml:6mmol;
1.5M溶液)を-2℃以下で5分間かけて滴下し、-2から0℃で
30分間攪拌した。反応液に(S)-N-トシル-3-ピロリジニルトシ
レート(1.19g:3mmol)(特開平2-282360号公報参照)
25 のテトラヒドロフラン(20ml)溶液を加え還流下、1時間攪拌した。
冷却後、反応液を少量の酢酸を含む氷にあけ、ジクロロメタン(50ml、

20 ml) により抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ジクロロメタンを減圧留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：n-ヘキサン／酢酸エチル＝2／1から3／2）に付し、先に得られた溶出部を濃縮し、TLC上部スポット（展開溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝2／1、R_f：0.19）に相当する表題化合物の極性の低いジアステレオマー0.27 g（収率21％）を得た。

$[\alpha]_{D^{27.8}}: +76.2^\circ$ (C=1.31, CHCl₃)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.64–1.82 (2H, m), 2.44 (3H, s), 2.81–2.88 (1H, m), 3.09–3.42 (4H, m), 6.92 (1H, d, J=7.32 Hz), 7.00–7.06 (1H, m), 7.17–7.37 (9H, m), 7.59 (2H, d, J=7.94 Hz), 9.25 (1H, s)。

続いて得られるTLC下部スポット（R_f：0.15）に相当する溶出部を濃縮し、表題化合物の極性の高いジアステレオマー0.68 g（収率52％）を得た。

$[\alpha]_{D^{27.8}}: -187.7^\circ$ (C=1.27, CHCl₃)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.27–1.38 (1H, m), 1.73–1.86 (1H, m), 2.47 (3H, s), 3.03–1.9 (3H, m), 3.23–3.36 (2H, m), 6.92 (1H, d, J=7.94 Hz), 6.97–7.00 (1H, m), 7.02–7.05 (1H, m), 7.09–7.35 (8H, m), 7.64 (2H, m), 8.27 (1H, s)。

(参考例4) 3-フェニル-3-[(S)-ピロリジン-3-イル]-1,3-ジヒドロインドール-2-オン

参考例3で得られた(+) - 3-フェニル-3-[(S)-(1-トシル)ピロリジン-3-イル]-1,3-ジヒドロインドール-2-オン

(極性の低いジアステレオマー、0.25 g : 0.58 mmol) 及びフェノール (0.25 g) を 47% 臭化水素酸 (3 ml) 中、還流下に 1 時間攪拌した。冷却後反応液を n-ヘキサン-エーテル (1/1) 混合物で抽出し、水層を 8 規定水酸化ナトリウム水溶液によりアルカリ性とした。この

5 アルカリ性水溶液をジクロロメタン (10 ml, 10 ml) で抽出し、無水炭酸ナトリウムで乾燥した。ジクロロメタンを留去して得られた 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: ジクロロメタン/メタノール = 3/1) に付し、表題化合物を 0.09 g (収率 58%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26–1.64 (1H, m), 1.81–1.93 (1H, m), 2.57–2.64 (1H, m), 2.77–3.00 (3H, m), 3.32–3.44 (1H, m), 6.90 (1H, d, $J = 7.94 \text{ Hz}$), 7.02–7.08 (1H, m), 7.21–7.42 (7H, m)。

(参考例 5) (–) – 3-フェニル-3-[(S)-ピロリジン-3-イル] – 1, 3-ジヒドロインドール-2-オン

15

参考例 3 で得られた (–) – 3-フェニル-3-[(S)-(1-トシル)ピロリジン-3-イル] – 1, 3-ジヒドロインドール-2-オン (極性の高いジアステレオマー、0.65 g : 1.5 mmol) を参考例 4 に準じて処理して、表題化合物を 0.40 g (収率 95%) 得た。

20 $[\alpha]_D^{25}$: –170.6° ($C = 1.0$, CHCl_3)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23–1.36 (1H, m), 1.77–1.90 (1H, m), 2.77–2.85 (3H, m), 3.00–3.07 (1H, m), 3.30–3.44 (1H, m), 6.93 (1H, d, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 7.03–7.09 (1H, m), 7.22–7.42 (7H, m)。

25

(参考例 6) N- [2- (2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル) エ

チル] ニペコチン酸メチル

ニペコチン酸メチルエステル塩酸塩 (3.59 g : 20 mmol)、2-
- (2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル) エチルトシレート (6.
37 g : 20 mmol)、無水炭酸カリウム (5.53 g : 40 mmol)
5 をメタノール (100 ml) 中、還流下に3時間攪拌した。冷却後、反応
液を濾過し、濾液を減圧濃縮して得られた残留物をシリカゲルカラムクロ
マトグラフィー (溶離液: n-ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) に付し、無
色油状物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.39-1.79 (3H, m), 1.8
10 4-2.11 (2H, m), 2.18-2.26 (1H, m), 2.51-2.
76 (5H, m), 2.82-2.86 (1H, m), 3.06-3.11
(1H, m), 3.17 (2H, t, J = 8.55 Hz), 3.68 (3H,
s), 4.54 (2H, t, J = 8.55 Hz), 6.69 (1H, d, J
= 8.55 Hz), 6.92 (1H, d, J = 8.55 Hz), 7.02 (1
15 H, s)。

この油状物をエーテルに溶解し、4規定塩化水素-酢酸エチル溶液を加
え、析出した結晶性化合物を濾取し、エーテルで洗浄して白色結晶性粉末
を2.0 g得た。次いでこの粉末をジクロロメタン-希水酸化ナトリウム
水溶液中にあげ、ジクロロメタン層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ジク
20 ロロメタンを減圧留去し淡黄色油状物として表題化合物を1.75 g (収
率30%)得た。

(参考例7) N-[2-(2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル) エ
チル]-3-ヒドロキシメチルピペリジン

アルゴン気流下、水素化アルミニウムリチウム (0.45 g : 11.75
25 mmol) のテトラヒドロフラン (20 ml) 懸濁液に氷浴冷却下、参考
例6で得られたN-[2-(2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)

エチル] ニペコチン酸メチル (1.70 g : 5.87 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を5分間かけて滴下し、同温度で45分間攪拌した。冷却後反応液に8規定水酸化ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、析出物を濾過により除去した。析出物をエーテルで洗浄し、濾液と合わせて得られたテトラヒドロフラン-エーテル混合溶液を飽和食塩水で洗浄後、炭酸ナトリウムで乾燥した。混合溶液を減圧下濃縮し、白色結晶性粉末として表題化合物 N-[2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)エチル]-3-ヒドロキシメチルピペリジンを 1.41 g (収率 92%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.11-1.22 (1H, m), 1.56-1.85 (4H, m), 2.07 (1H, t), 2.21 (1H, t), 2.47-2.59 (3H, m), 2.69-2.80 (3H, m), 2.89-2.94 (1H, m), 3.17 (2H, t, J=8.55 Hz), 3.51-3.70 (2H, m), 4.54 (2H, td, J=8.55, 3.66 Hz), 6.70 (1H, d, J=7.94 Hz), 6.90-6.94 (1H, m), 7.02 (1H, s)。

(参考例 8) N-[2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)エチル]-3-ピペリジニルメチルトシレート

参考例 7 で得られた N-[2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)エチル]-3-ヒドロキシメチルピペリジン (1.30 g : 4.97 mmol)、トリエチルアミン (0.75 ml : 5 mmol) のテトラヒドロフラン (20 ml)-ジクロロメタン (5 ml) 溶液に氷浴下トシルクロリド (1.42 g : 7.46 mmol) を加え、室温下攪拌した。反応液に氷-エーテルを加え、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水炭酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液 : n-ヘキサン/酢酸エチル = 1/2 から 1

／3) に付し、表題化合物を0.94 g (収率45%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.96–1.07 (1H, m), 1.51–2.00 (6H, m), 2.44 (3H, s), 2.46–2.50 (2H, m), 2.63–2.69 (2H, m), 2.76–2.87 (2H, m),
5 3.17 (2H, t, $J=8.55\text{ Hz}$), 3.85–3.96 (1H, m), 4.54 (2H, t, $J=8.55\text{ Hz}$), 6.69 (1H, d, $J=7.94\text{ Hz}$), 6.90 (1H, d, $J=8.55\text{ Hz}$), 7.01 (1H, s), 7.35 (2H, d, $J=7.94\text{ Hz}$), 7.79 (2H, d, $J=7.94\text{ Hz}$)。

10 (参考例9) 2-(2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル) エチルト
シレート

2-(2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル) エタノール (33.5 g : 0.204 mol) (特開平2-282360号公報参照)、トリ
エチルアミン (31 ml) のテトラヒドロフラン (400 ml) 溶液に氷
15 冷下トシルクロリド (38.9 g : 1.1 等量) を加えた後、室温下攪拌し
た。反応液に水-エーテルを加え、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水炭
酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧下留去して得られた残留物をシリ
カゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: n -ヘキサン/酢酸エチル=6
／1 から 3／1) に付し、表題化合物を49.18 g (収率76%) 得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.44 (3H, s), 2.87 (2H, t, $J=7.32\text{ Hz}$), 3.14 (2H, t, $J=8.55\text{ Hz}$), 4.15 (2H, t, $J=7.32\text{ Hz}$), 4.54 (2H, td, $J=8.55$, 3.05 Hz), 6.65 (1H, d, $J=7.93\text{ Hz}$), 6.82 (1H, dd, $J=7.93$, 1.83 Hz), 6.94 (1H, s), 7.28 (2
25 H, d, $J=8.55\text{ Hz}$), 7.69 (2H, d, $J=8.55\text{ Hz}$)。

(参考例10) 2, 3-ジヒドロ-5-ホルミルベンゾフラン

2、3-ジヒドロベンゾフラン (10.65 g : 0.089 mol) のN,N-ジメチルホルムアミド (70 ml) 溶液にオキシ塩化リン (15.5 g : 0.101 mol) 及びN,N-ジメチルホルムアミド (45 ml) から調製したビルスマイヤー試薬を100から105℃で2時間かけて加えた後、同温度で8時間攪拌した。冷却後反応液を氷水にあげ、8規定水酸化ナトリウム水溶液によりアルカリ性とし、酢酸エチル-エーテルの混合溶媒で抽出した。有機層を3回水洗し、さらに飽和食塩水で洗浄後、炭酸カリウムで乾燥した。有機層を減圧下留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: n-ヘキサン/酢酸エチル=5/1) に付し、淡黄色油状化合物として表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.27 (2H, t, $J=8.55\text{ Hz}$), 4.69 (2H, t, $J=8.55\text{ Hz}$), 6.88 (1H, d, $J=8.55\text{ Hz}$), 7.67 (1H, d, $J=7.94\text{ Hz}$), 7.75 (1H, d, $J=1.22\text{ Hz}$), 9.83 (1H, s)。

15 (参考例11) 3-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル) アクリル酸エチル

ジエチルホスホ酢酸エチルエステル (1.58 g : 7.05 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を室温下、60%油性水素化ナトリウム (0.27 g : 6.73 mmol) のテトラヒドロフラン (25 ml) 懸濁液に加え、次いでテトラヒドロフラン還流下に10分間攪拌した。冷却後2,3-ジヒドロ-5-ホルミルベンゾフラン (0.95 g : 6.41 mmol) のテトラヒドロフラン (25 ml) 溶液を加え、還流下に2時間攪拌した。冷却後反応液に氷を加え、エーテルで抽出した。エーテル層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水炭酸カリウムで乾燥した。エーテルを減圧下留去して表題化合物 1.38 g (収率98%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33 (3H, t, $J=7.33\text{ Hz}$),

3.22 (2H, t, $J = 8.55 \text{ Hz}$), 4.25 (2H, q, $J = 7.33 \text{ Hz}$), 4.62 (2H, t, $J = 8.55 \text{ Hz}$), 6.27 (1H, d, $J = 15.87 \text{ Hz}$), 6.78 (1H, d, $J = 8.54 \text{ Hz}$), 7.27–7.32 (1H, m), 7.40 (1H, s), 7.63 (1H, d, $J = 15.87 \text{ Hz}$)。

(参考例 12) 3-(2, 3-ジヒドロフラン-5-イル) プロピオン酸エチル

3-(2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル) アクリル酸エチルエステル (1.38 g : 6.4 mmol) のエタノール (30 ml) 溶液に 10%パラジウム炭素 (0.20 g) を加え、水素気流下で攪拌した。計算量の水素消費後、濾過し、濾液を減圧濃縮し、無色油状物として表題化合物 1.36 g (収率 96%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (3H, t, $J = 7.33 \text{ Hz}$), 2.57 (2H, t, $J = 8.55 \text{ Hz}$), 2.87 (2H, t, $J = 7.94 \text{ Hz}$), 3.17 (2H, t, $J = 8.55 \text{ Hz}$), 4.12 (2H, q, $J = 7.33 \text{ Hz}$), 4.54 (2H, t, $J = 8.55 \text{ Hz}$), 6.92 (1H, d, $J = 7.93 \text{ Hz}$), 7.04 (1H, s)。

(参考例 13) 3-(2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル) プロパノール

アルゴン気流下、水素化アルミニウムリチウム (0.28 g : 7.35 mmol) のテトラヒドロフラン (20 ml) 懸濁液に氷冷下、3-(2, 3-ジヒドロフラン-5-イル) プロピオン酸エチルエステル (1.35 g : 6.13 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を 5 分間かけて滴下し、同温度で 4.5 時間攪拌した。反応液に水 (0.5 ml) を、次いで 8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml) を注意深く加えた後不溶物をセライトにより除去した。濾液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水

炭酸カリウムで乾燥した。テトラヒドロフランを減圧留去し、無色油状物として表題化合物 0.98 g (収率 90%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.86 (2H, q), 2.64 (2H, t), 3.17 (2H, t), 3.66 (2H, t), 4.54 (2H, t), 6.70 (1H, d), 6.93 (1H, d), 7.03 (1H, s).

(参考例 14) 3-(2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル) プロピ
ルトシレート

3- (2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル) プロパノール (0.97 g : 5.44 mmol)、トリエチルアミン (1.1 ml : 7.1 mmol) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に氷冷下トシルクロリド (1.35 g : 7.1 mmol) を数回に分けて加え、室温下攪拌した。反応液を氷水にあげ、エーテルにより抽出した。エーテル層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水炭酸ナトリウムで乾燥した。エーテルを減圧留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: n-ヘキサン/酢酸エチル = 5/1) に付し、無色油状物として表題化合物 1.42 g (収率 79%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.85-1.96 (2H, m), 2.46 (3H, s), 2.57 (2H, t), 3.14 (2H, t), 4.02 (2H, t), 4.52 (2H, t), 6.64 (1H, d), 6.79 (1H, d), 6.90 (1H, s), 7.34 (4H, d), 7.78 (2H, d)。

(参考例 15) 3-ベンジル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン

アルゴン気流下、オキシインドール（5.50 g : 40 mmol）のテ
トラヒドロフラン（200 ml）溶液に氷冷下、*n*-ブチルリチウム-*n*-ヘ
キサン溶液（50 ml : 80.0 mmol ; 1.60 M 溶液）を20分間で
25 加え、その後攪拌した。1時間後ベンジルブロミド（3.42 g : 20 m

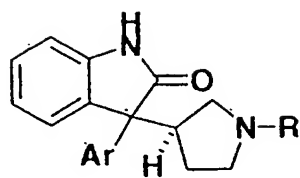
o 1) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液を5分間で加え、その後室温下に攪拌した。反応混合物に氷およびジクロロメタンを加え、ついで6 N塩酸にて酸性とし有機層を得た。この有機層を水洗後無水炭酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。n-ヘキサン：酢酸エチル=6：1～4：1溶出部を濃縮し、選られた粉末状化合物をジイソプロピルエーテルにて集め、白色粉末として表題化合物を1.05 g (収率24%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.90–2.98 (1H, m), 3.46–3.53 (1H, m), 3.73–3.78 (1H, m), 6.73–6.92 (3H, m), 7.13–7.29 (6H, m), 8.65 (1H, s)。
(参考例16) 3-(2-ピリジル)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン

アルゴン気流下0℃以下を保ちながらオキシインドール (4.3 g : 31.3 mmol) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液にn-ブチルリチウム-n-ヘキサン溶液 (37.7 ml : 62.6 mmol ; 1.66 M溶液) を滴下し、10分間攪拌した。ついで2-ブロモピリジン (2.47 g : 15.7 mmol) のテトラヒドロフラン (15 ml) 溶液を加え、加熱還流下1時間攪拌した。反応液を氷水にあげ、酢酸エチルで抽出、水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮して得られた残留物に酢酸エチルを加え、析出した粉末状物質を濾取し、酢酸エチルで洗浄後、乾燥し、淡褐色粉末として表題化合物を1.21 g (収率18.3%)得た。

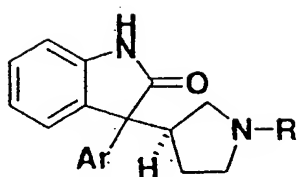
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 6.54–6.75 (1H, m), 6.78–7.02 (3H, m), 7.31–7.50 (1H, m), 7.51–7.64 (1H, m), 7.66–7.81 (1H, m), 8.07 (1H, d, $J=6.10\text{ Hz}$), 10.33 (1H, s), 14.88 (1H, s)。

57



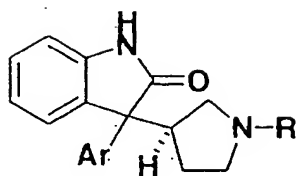
実施例	Ar	R
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
11		

58



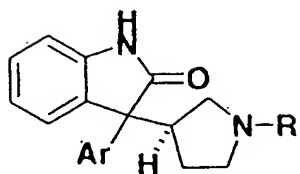
実施例	A r	R
1 2		
1 3		
1 4		
1 5		
1 6		
1 7		
1 8		
1 9		
2 0		

59



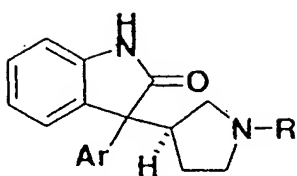
実施例	Ar	R
2 1		
2 2		
2 3		
2 4		
2 5		
2 6		
2 7		
2 8		
2 9		

60

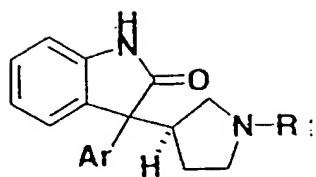


実施例	Ar	R
30		
31		
32		
33		
34		
35		
36		
37		
38		

61



実施例	A r	R
3 9		
4 0		
4 1		
4 2		
4 3		
4 4		
4 5		
4 6		
4 7		



実施例	Ar	R
48		
49		
50		
51		
52		
53		

発明の効果

1. 摘出モルモット回腸縦走筋に対するムスカリンM₃拮抗作用

ハートレー系モルモットの後頭部を殴打、放血して屠殺し、直ちに腸間膜を切除しながら回腸を摘出した。回腸中の内容物を十分に洗浄後、その
5 内腔に直径5から7mmのガラス棒を挿入し、腸管膜付着部に沿って縦走筋のみをカミソリで切断し、綿棒を縦走筋と輪状筋の境界部に当て、組織が乾燥しないように注意しながら縦走筋を剥離し標本とした。この標本を37℃で保温し、95%O₂-5%CO₂を通じたクレブス炭酸緩衝液で満たした10mlオルガンバスに静止張力1gで懸垂した後、60分間の安定期間をおいた。カルバコールによる収縮反応を累積法を用い、10⁻⁹Mより公比3で等張性に測定した。測定後速やかに標本を洗浄し、次の収縮反応まで45分間の安定期間をおいた。カルバコールによる収縮反応のE C₅₀が安定した時点をコントロールとした。また、被験化合物は、カルバ
10 コール適用の15分前に適用し、被験化合物の親和性(pA₂)は、シルド法(Arunlakshana, O. and Schild, H. O. : Brit. J. Pharmacol., 14, 48-58(1959))により求めた。結果を表1に示す。

2. 摘出モルモット膀胱に対するムスカリンM₃拮抗作用

ハートレー系雄性モルモットの後頭部を殴打、放血して屠殺し、開腹した後、下腹部に見える膀胱の尖部をピンセットで軽く摘み上げながら膀胱
20 三角部で切断して摘出し、栄養液中に浸した。正中に切開した後、長さ10~15mm、幅3~5mmの筋縦割条片とした。その後、粘膜組織を眼科用ハサミで剥離し、標本として用いた。この標本を37℃で保温し95%O₂-5%CO₂を通じたクレブス炭酸緩衝液で満たした10mlマグヌス槽に静止張力1gで懸垂した後、60分間の安定期間をおいた。カルバコー
25 ルによる収縮反応を累積法を用い、10⁻⁸Mより公比3で等張性に測定した。測定後速やかに標本を洗浄し、次の収縮反応まで45分間の安定期間

をおいた。カルバコールによる収縮反応の EC_{50} が安定した時点をコントロールとした。また被験化合物は、カルバコール適用の 15 分前に適用した。なお被験化合物の親和性 (pA_2) は、回腸の場合と同様にして求めた。結果を表 1 に示す。

5 3. 摘出モルモット気管に対するムスカリン M_3 拮抗作用

ハートレー系雄性モルモットの後頭部を殴打、放血して屠殺し、結合組織などを切除しながら頸部気管を摘出した。その後、食道及び残った結合組織を切断し、気管軟骨 2 個間隔で切除し、標本とした。この標本を 37℃ で保温し 95% O_2 - 5% CO_2 を通じたインドメタシン ($1 \mu M$) を含むクレブス炭酸緩衝液で満たした 5 ml マグヌス槽に、静止張力 1 g で懸垂した後、60 分間の安定期間をおいた。カルバコールによる収縮反応を累積法を用い、1 濃度 7 分間隔で $10^{-8} M$ より公比 3 で等尺性に測定した。測定後速やかに標本を洗浄し、次の収縮反応まで 60 分間の安定期間をおき、カルバコールによる収縮反応の EC_{50} が安定した時点をコントロールとした。また被験化合物は、カルバコール適用の 15 分前に適用した。なお被験化合物の親和性 (pA_2) は、回腸の場合と同様にして求めた。結果を表 1 に示す。

15 4. 摘出モルモット左心房に対するムスカリン M_2 拮抗作用

ハートレー系モルモットの後頭部を殴打、放血して屠殺し、直ちに心肺を摘出した後、肺、結合組織等、心室の順に切除し、左心房と右心房に切断し標本とした。この標本を 32℃ で保温し、95% O_2 - 5% CO_2 を通じたクレブス炭酸緩衝液で満たした 10 ml オルガンバスに、静止張力 0.5 g で懸垂した。その後、フィールド電気刺激 (4 Hz, 2 msec, $1.5 \times$ 閾値電圧) による収縮を測定した。60 分間の安定期間をおいた後、カルバコールによる抑制反応を累積法を用い 1 濃度 90 秒間隔で $10^{-8} M$ より公比 3 で等尺性に測定した。測定後速やかに標本を洗浄し、次の抑制反応まで

4 5 分間の安定期間をおいた。なおカルバコールによる抑制反応の EC_{50} が安定した時点を経験とし、被験化合物はカルバコール適用の 30 分前に適用した。被験化合物の親和性 (pA_2) は、回腸の場合と同様にして求めた。

- 5 本発明化合物は、表 1 に示すようにムスカリン M_3 受容体、とりわけ回腸に極めて選択的な拮抗活性を示した。

表 1 ムスカリン受容体拮抗活性 (in vitro)

実施例番号または 比較対照化合物	pA_2			
	回腸 M_3	膀胱 M_3	気管 M_3	左心房 M_2
4	8.6	7.5	7.1	6.5
5	8.8	7.6		6.9
6	8.8			6.8
アトロピン	8.6	8.5	8.9	8.6
ダリフェナシン	8.9	8.3	7.8	7.2

5. ラットケージ拘束ストレス誘発下痢モデルに対する試験

- 15 一晩絶食を負荷したウィスター系雄性ラット (8 から 9 週齢) に被験薬物あるいは対照群として溶媒を経口投与 30 分後、ケージ拘束を負荷した。個別ケージにて 30 分ごとに 120 分間下痢の有無を観察し、下痢発生率を求めた。結果を表 2 に示す。

表 2 ラットケージ拘束ストレス誘発下痢モデル
に対する作用 (in vivo)

実施例番号または 比較対照化合物	下痢発生率 (%)		
	0mg/kg	10mg/kg	30mg/kg
4 ダリフェナシン 対照溶媒群	63	38 25	0
5 ダリフェナシン 対照溶媒群	75	63	14 0

6. ラット唾液分泌に対する試験（静脈内投与）

ウイスター系雄性ラット（8から9週齢）をウレタン（1.2 g/kg, i.p.）で麻酔した後、右大腿部を切開し、右大腿静脈を露出し薬物投与用カニューレを挿入した。このカニューレを介して被験化合物あるいは対照群として溶媒を投与し、その5分後にオキシトレモリン100 μ g/kgを静脈投与し、唾液分泌を誘発した。オキシトレモリン投与直後より10分間、綿球を用いて唾液分泌量を測定した。対照群の分泌唾液量に対する抑制率を求め、対照群の分泌唾液量を50%抑制する被験化合物の用量をID₅₀値とした。結果を表3に示す。

7. ラット唾液分泌に対する試験（経口投与）

一晚絶食を負荷したウイスター系雄性ラット（8から9週齢）に被験薬物あるいは対照群として溶媒を経口投与30分後、ウレタン（1.2 g/kg, i.p.）で麻酔した後、右大腿部を切開し、右大腿静脈を露出し薬物投与用カニューレを挿入した。このカニューレを介してその15分後にオキシトレモリン100 μ g/kgを静脈投与し、唾液分泌を誘発した。オキシトレモリン投与直後より10分間、綿球を用いて唾液分泌量を測定した。対照群の分泌唾液量に対する抑制率を求め、対照群の分泌唾液量を50%抑制する被験化合物の用量をID₅₀値とした。結果を表3に示す。

表3 オキシトレモリン誘発唾液分泌に対する作用(in vivo)

実施例番号または 比較対照化合物	唾液分泌ID ₅₀ (mg/kg i.v.)	唾液分泌ID ₅₀ (mg/kg p.o.)
4	0.27	8.0
5	0.28	13.2
ダリフェナシン	0.10	1.1

産業上の利用可能性

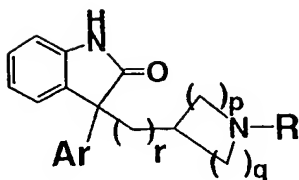
以上のように、本発明化合物は、強いストレス誘発下痢抑制作用を有し、

- さらに対照化合物のダリフェナシンと比較し、口渇作用が弱いことが明らかとなった。よって、本発明化合物は副作用の軽減されたムスカリンM₃受容体拮抗剤として有用であり、ムスカリンM₃受容体が関与する疾患、特に、過敏性腸症候群、機能性ディスぺプシア、痙攣性大腸炎、憩室炎等の
- 5 消化器疾患をはじめ、薬剤投与に起因する悪心及び嘔吐、動揺病、メニエール病等の中枢性疾患；尿失禁、頻尿等の泌尿器疾患；慢性閉塞性肺疾患、慢性気管支炎、喘息、肺線維症及び鼻炎等の呼吸器疾患に対する予防又は治療剤として用いるのに適している。

請求の範囲

1. 一般式

5



10

[式中、Arは環上に置換基を有していてもよいフェニル基、ピリジル基又はベンジル基を表し、Rは-A-W-B基（Aは分岐していてもよい低級アルキレン基を表し、Wは存在しないか酸素原子又はカルボニル基を表し、Bは環上に置換基を有していてもよいフェニル基、ピリジル基又はフリル基を表す。）又は分岐していてもよい炭素数5から10のアルケニル基を表し、pは1、2又は3を表し、qは1又は2を表し、rは0又は1を表す。]で表されるインドール化合物又はその薬理学的に許容される

15

塩。

20

2. Arの環上の置換基がハロゲン原子、アミノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、低級アシルオキシ基、低級アシルアミノ基、シアノ基から選択される1個の置換基又はメチレンジオキシ基、トリメチレン基、テトラメチレン基、エチレンオキシ基から選択される2個の基である請求項1記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

25

3. Aが炭素数1から6のアルキレン基である請求項1又は2記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

4. Aがメチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基である請求項3記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

5. Bの環上の置換基がハロゲン原子、アミノ基、低級アルキル基、低級

アルコキシ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、低級アシルオキシ基、低級アシルアミノ基、シアノ基、ニトロ基、水酸基から選択される 1 価の置換基又はメチレンジオキシ基、トリメチレン基、テトラメチレン基、エチレンオキシ基から選択される 2 価の基である請求項 1 乃至 4 記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

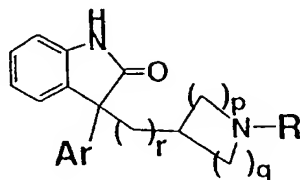
6. B の環上の置換基がハロゲン原子、アミノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ジ低級アルキルアミノ基、ニトロ基、水酸基、又はエチレンオキシ基である請求項 5 記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

7. R が 2-フェノキシエチル基、2-(4-メチルフェノキシ)エチル基、2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)エチル基、2-(3,4-ジメチルフェニル)エチル基、2-(4-メトキシフェニル)エチル基、2-(4-メチルフェニル)エチル基又は 3-フェニルプロピル基である請求項 1 又は 2 記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

8. p 及び q の値が $p + q = 3$ 又は 4 である請求項 1 乃至 7 記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

9. Ar がフェニル基であり、R が 2-フェノキシエチル基、2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)エチル基又は 3-フェニルプロピル基であり、p が 1 であり、q が 2 あり、r が 0 である請求項 1 記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

10. 一般式



〔式中、Ar は環上に置換基を有していてもよいフェニル基、ピリジル基又はベンジル基を表し、R は -A-W-B 基 (A は分岐していてもよい

低級アルキレン基を表し、Wは存在しないか酸素原子又はカルボニル基を表し、Bは環上に置換基を有していてもよいフェニル基、ピリジル基又はフリル基を表す。)又は分岐していてもよい炭素数5から10のアルケニル基を表し、pは1、2又は3を表し、qは1又は2を表し、rは0又は1を表す。]で表されるインドール化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分とする医薬組成物。

11. Arの環上の置換基がハロゲン原子、アミノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、低級アシルオキシ基、低級アシルアミノ基、シアノ基から選択される1価の置換基又はメチレンジオキシ基、トリメチレン基、テトラメチレン基、エチレンオキシ基から選択される2価の基である請求項10記載の医薬組成物。

12. Aが炭素数1から6のアルキレン基である請求項10又は11記載の医薬組成物。

13. Aがメチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基である請求項12記載の医薬組成物。

14. Bの環上の置換基がハロゲン原子、アミノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、低級アシルオキシ基、低級アシルアミノ基、シアノ基、ニトロ基、水酸基から選択される1価の置換基又はメチレンジオキシ基、トリメチレン基、テトラメチレン基、エチレンオキシ基から選択される2価の基である請求項10乃至13記載の医薬組成物。

15. Bの環上の置換基がハロゲン原子、アミノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ジ低級アルキルアミノ基、ニトロ基、水酸基、又はエチレンオキシ基である請求項14記載の医薬組成物。

16. Rが2-フェノキシエチル基、2-(4-メチルフェノキシ)エチル基、2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)エチル基、2-

(3, 4-ジメチルフェニル)エチル基、2-(4-メトキシフェニル)エチル基、2-(4-メチルフェニル)エチル基又は3-フェニルプロピル基である請求項10又は11記載の医薬組成物。

17. p及びqの値が $p+q=3$ 又は4である請求項10乃至16記載の
5 医薬組成物。

18. Arがフェニル基であり、Rが2-フェノキシエチル基、2-(2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)エチル基又は3-フェニルプロピル基であり、pが1であり、qが2あり、rが0である請求項10記載の
10 医薬組成物。

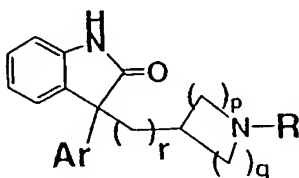
19. ムスカリンM₃受容体が関与する疾患に対する予防又は治療剤である請求項10乃至18記載の医薬組成物。

20. 過敏性腸症候群、機能性ディスぺプシア、痙攣性大腸炎、憩室炎の消化器疾患；薬剤投与に起因する悪心又は嘔吐、動揺病、メニエール病の中枢性疾患；尿失禁、頻尿の泌尿器疾患に対する予防又は治療剤である請求項10乃至19記載の医薬組成物。
15

21. 過敏性腸症候群、機能性ディスぺプシア、痙攣性大腸炎、憩室炎に対する予防又は治療剤である請求項20記載の医薬組成物。

22. 一般式

20



[式中、Arは環上に置換基を有していてもよいフェニル基、ピリジル基又はベンジル基を表し、Rは-A-W-B基（Aは分岐していてもよい低級アルキレン基を表し、Wは存在しないか酸素原子又はカルボニル基を表し、Bは環上に置換基を有していてもよいフェニル基、ピリジル基又は
25

フリル基を表す。) 又は分岐していてもよい炭素数 5 から 10 のアルケニル基を表し、p は 1、2 又は 3 を表し、q は 1 又は 2 を表し、r は 0 又は 1 を表す。] で表されるインドール化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分とするムスカリンM₃受容体拮抗剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/02291

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁶ C07D401/04, 403/04, 405/14, A61K31/40, 44, 445

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁶ C07D401/04, 403/04, 405/14, A61K31/40, 44, 445

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 7-258250, A (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), October 9, 1995 (09. 10. 95), Full text (Family: none)	1-22
A	JP, 9-20759, A (Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.), January 21, 1997 (21. 01. 97), Full text (Family: none)	1-22
A	JP, 9-20758, A (Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.), January 21, 1997 (21. 01. 97), Full text (Family: none)	1-22
A	JP, 7-291936, A (Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.), November 7, 1995 (07. 11. 95), Full text (Family: none)	1-22

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
August 3, 1998 (03. 08. 98)Date of mailing of the international search report
August 11, 1998 (11. 08. 98)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/02291

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 95/21820, A1 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), August 17, 1995 (17. 08. 95), Full text & AU, 9515909, A & EP, 747355, A1 & KR, 97701174, A & TW, 322478, A	1-22

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl ⁶ C07D401/04, 403/04, 405/14, A61K31/40, 44, 445			
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl ⁶ C07D401/04, 403/04, 405/14, A61K31/40, 44, 445			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの			
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CA, REGISTRY (STN)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	
A	JP, 7-258250, A (山之内製薬株式会社), 9. 10 月. 1995 (09. 10. 95), 全文 (ファミリーなし)	1-22	
A	JP, 9-20759, A (杏林製薬株式会社), 21. 1月. 1 997 (21. 01. 97), 全文 (ファミリーなし)	1-22	
A	JP, 9-20758, A (杏林製薬株式会社), 21. 1月. 1 997 (21. 01. 97), 全文 (ファミリーなし)	1-22	
A	JP, 7-291936, A (杏林製薬株式会社), 7. 11月. 1995 (07. 11. 95), 全文 (ファミリーなし)	1-22	
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献			
国際調査を完了した日 03. 08. 98		国際調査報告の発送日 11.08.98	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 富永 保 印	
		4C	9159
		電話番号 03-3581-1101 内線 3454	

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 95/21820, A1 (山之内製薬株式会社), 17. 8 月. 1995 (17. 08. 95), 全文&AU, 951590 9, A&EP, 747355, A1&KR, 97701174, A &TW, 322478, A	1-22

Bibliographic Fields

Document Identity

(19)【発行国】

日本国特許庁(JP)

【公報種別】

再公表特許(A1)

(11)【国際公開番号】

WO98/54167

【発行日】

平成12年12月5日(2000. 12. 5)

(19) [Publication Office]

Japan Patent Office (JP)

[Kind of Document]

Japanese Republished Patent Publication (A1)

(11) [International Publication Number]

WO 98/54167

[Publication Date]

2000 December 5 days (2000.12 . 5)

International Filing

(11)【国際公開番号】

WO98/54167

(21)【国際出願番号】

PCT/JP98/02291

(22)【国際出願日】

平成10年5月26日(1998. 5. 26)

(43)【国際公開日】

平成10年12月3日(1998. 12. 3)

(81)【指定国】

EP (AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE
IT LU MC NL PT SE) OA (BF BJ CF CG CI
CM GA GN ML MR NE SN TD TG) AP (GH
GM KE LS MW SD SZ UG ZW) EA (AM AZ
BY KG KZ MD RU TJ TM) AL AM AT AU
AZ BA BB BG BR BY CA CH CN CU CZ DE
DK EE ES FI GB GE GH GM GW HU ID IL IS
JP KE KG KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MD
MG MK MN MW MX NO NZ PL PT RO RU
SD SE SG SI SK SL TJ TM TR TT UA UG US
UZ VN YU ZW

(11) [International Publication Number]

WO 98/54167

(21) [International Application Number]

PCT/JP98/02291

(22) [International Application Date]

1998 May 26 days (1998.5 . 26)

(43) [International Publication Date]

1998 December 3 days (1998.12 . 3)

(81) [Designated States]

EP (AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC
NL PT SE) OA (BF BJ CF CG CI CM GA GN ML MR NE
SN TD TG) AP (GH GM KE LS MW SD SZ UG ZW) EA
(AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM) AL AM AT AU AZ
BA BB BG BR BY CA CH CN CU CZ DE DK EE ES FI GB
GE GH GM GW HU ID IL IS JP KE KG KR KZ LC LK LR
LS LT LU LV MD MG MK MN MW MX NO NZ PL PT RO
RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TR TT UA UG US UZ VN
YU ZW

Technical

(54)【発明の名称】

インドール化合物

(51)【国際特許分類第7版】

C07D401/04

403/04

405/14

(54) [Title of Invention]

INDOLE COMPOUND

(51) [International Patent Classification, 7th Edition]

C07D401/04

403/04

405/14

A61K 31/40

A61K 31/40

31/44

31/44

31/445

31/445

【全頁数】

[Number of Pages in Document]

68

68

Filing

【審査請求】

[Request for Examination]

未請求

Unrequested

【予備審査請求】

[Provisional Request for Examination]

有

Possession

【出願番号】

[Domestic Application Number]

特願平11-500469

Japan Patent Application Hei 11 - 500469

(22)【国際出願日】

(22) [International Application Date]

平成10年5月26日(1998. 5. 26)

1998 May 26 days (1998.5 . 26)

Foreign Priority

(31)【優先権主張番号】

(31) [Priority Application Number]

特願平9-138128

Japan Patent Application Hei 9 - 138128

(32)【優先日】

(32) [Priority Date]

平成9年5月28日(1997. 5. 28)

1997 May 28 days (1997.5 . 28)

(33)【優先権主張国】

(33) [Priority Country]

日本(JP)

Japan (JP)

Parties**Applicants**

(71)【出願人】

(71) [Applicant]

【氏名又は名称】

[Name]

東京田辺製薬株式会社

TOKYO TANABE CO. LTD. (DB 69-055-2880)

【住所又は居所】

[Address]

東京都中央区日本橋本町2丁目2番6号

Tokyo Prefecture Chuo-ku Nihonbashi Honmachi 2-Chome
2-6**Inventors**

(72)【発明者】

(72) [Inventor]

【氏名】

[Name]

大野 徳雄

Ono Tokuo

【住所又は居所】

[Address]

東京都中央区日本橋本町2丁目2番6号 東京
田辺製薬株式会社内Inside of Tokyo Prefecture Chuo-ku Nihonbashi Honmachi
2-Chome 2-6 Tokyo Tanabe Co. Ltd. (DB 69-055-2880)

(72)【発明者】

【氏名】

遠藤 淳一

【住所又は居所】

東京都中央区日本橋本町2丁目2番6号 東京
田辺製薬株式会社内

(72) [Inventor]

[Name]

Endo Junichi

[Address]

Inside of Tokyo Prefecture Chuo-ku Nihonbashi Honmachi
2-Chome 2-6 Tokyo Tanabe Co. Ltd. (DB 69-055-2880)

(72)【発明者】

【氏名】

三浦 正尊

【住所又は居所】

東京都中央区日本橋本町2丁目2番6号 東京
田辺製薬株式会社内

(72) [Inventor]

[Name]

Miura Shouson

[Address]

Inside of Tokyo Prefecture Chuo-ku Nihonbashi Honmachi
2-Chome 2-6 Tokyo Tanabe Co. Ltd. (DB 69-055-2880)

(72)【発明者】

【氏名】

相澤 秀幸

【住所又は居所】

東京都中央区日本橋本町2丁目2番6号 東京
田辺製薬株式会社内

(72) [Inventor]

[Name]

Aizawa Hideyuki

[Address]

Inside of Tokyo Prefecture Chuo-ku Nihonbashi Honmachi
2-Chome 2-6 Tokyo Tanabe Co. Ltd. (DB 69-055-2880)

(72)【発明者】

【氏名】

長岐 寿美子

【住所又は居所】

東京都中央区日本橋本町2丁目2番6号 東京
田辺製薬株式会社内

(72) [Inventor]

[Name]

Nagaki Sumiko

[Address]

Inside of Tokyo Prefecture Chuo-ku Nihonbashi Honmachi
2-Chome 2-6 Tokyo Tanabe Co. Ltd. (DB 69-055-2880)

(72)【発明者】

【氏名】

福▲崎▼ 厚

【住所又は居所】

東京都中央区日本橋本町2丁目2番6号 東京
田辺製薬株式会社内

(72) [Inventor]

[Name]

Luck & Saki * thick

[Address]

Inside of Tokyo Prefecture Chuo-ku Nihonbashi Honmachi
2-Chome 2-6 Tokyo Tanabe Co. Ltd. (DB 69-055-2880)

Agents

(74)【代理人】

【弁理士】

【氏名又は名称】

松山 直行

Abstract

(57)【要約】

(74) [Attorney(s) Representing All Applicants]

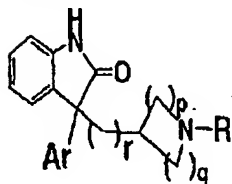
[Patent Attorney]

[Name]

Matsuyama going straight

(57) [Abstract]

下記式



[式中、Arは環上に置換基を有していてもよいフェニル基、Rは-A-W-B基(Aは分岐していてもよい低級アルキレン基を表し、Wは存在しないか酸素原子を表し、Bは環上に置換基を有していてもよいフェニル基を表す。)又は分岐していてもよい炭素数5から10のアルケニル基を表し、pは1、2又は3を表し、qは1又は2を表し、rは0又は1を表す。]で表されるインドール化合物又はその薬理学的に許容される塩。

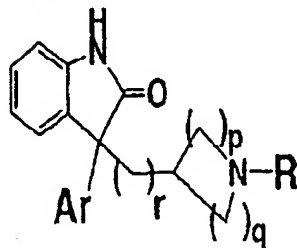
この化合物はムスカリン M_3 受容体に極めて選択的な拮抗活性を有するため、ムスカリン M_3 受容体に関与する疾患に対する予防又は治療剤として有用である。

Claims

【特許請求の範囲】

1.

一般式



[式中、Arは環上に置換基を有していてもよいフェニル基、ピリジル基又はベンジル基を表し、Rは-A-W-B基(Aは分岐していてもよい低級アルキレン基を表し、Wは存在しないか酸素原子又はカルボニル基を表し、Bは環上に置換基を有していてもよいフェニル基、ピリジル基又はフリル基を表す。)又は分岐していてもよい炭素数5から10のアルケニル基を表し、pは1、2又は3を表し、qは1又は2を表し、rは0又は1を表す。]で表されるインドール化合物又はその薬理学的に許容される塩。

2.

Arの環上の置換基がハロゲン原子、アミノ基、

Below-mentioned system

indole compound which is displayed with [In Formula, as for Ar as for optionally substituted phenyl group, R -A-W-B group (A displays lower alkylene group which is possible to have diverged, the W does not exist, or displays oxygen atom, B displays the optionally substituted phenyl group with respect to ring.) or alkenyl group of carbon number 5 to 10 which is possible to have diverged is displayed with respect to ring, p displays 1, 2 or 3, q displays 1 or 2, r displays 0 or 1.] or pharmacologically acceptable salt.

This compound in order to possess quite selective antagonistic activity in muscarinic M_3 receptor, is useful as a prevention or therapeutic agent for disorder where muscarinic M_3 receptor participates.

[Claim(s)]

1.

General Formula

indole compound which is displayed with [In Formula, Ar displays optionally substituted phenyl group, pyridyl group or benzyl group with respect to ring, R -A-W-B group (A displays lower alkylene group which is possible to have diverged, the W does not exist, or displays oxygen atom or carbonyl group, B displays optionally substituted phenyl group, pyridyl group or furyl group with respect to ring.) or displays alkenyl group of carbon number 5 to 10 which is possible to have diverged, p displays 1, 2 or 3, q displays 1 or 2, r displays 0 or 1.] or pharmacologically acceptable salt.

2.

compound which is stated in Claim 1 which is a bivalent

低級アルキル基、低級アルコキシ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、低級アシルオキシ基、低級アシルアミノ基、シアノ基から選択される 1 価の置換基又はメチレンジオキシ基、トリメチレン基、テトラメチレン基、エチレンオキシ基から選択される 2 価の基である請求項 1 記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

3.

A が炭素数 1 から 6 のアルキレン基である請求項 1 又は 2 記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

4.

A がメチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基である請求項 3 記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

5.

B の環上の置換基がハロゲン原子、アミノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、低級アシルオキシ基、低級アシルアミノ基、シアノ基、ニトロ基、水酸基から選択される 1 価の置換基又はメチレンジオキシ基、トリメチレン基、テトラメチレン基、エチレンオキシ基から選択される 2 価の基である請求項 1 乃至 4 記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

6.

B の環上の置換基がハロゲン原子、アミノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ジ低級アルキルアミノ基、ニトロ基、水酸基、又はエチレンオキシ基である請求項 5 記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

7.

R が 2-フェノキシエチル基、2-(4-メチルフェノキシ)エチル基、2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)エチル基、2-(3,4-ジメチルフェニル)エチル基、2-(4-メトキシフェニル)エチル基、2-(4-メチルフェニル)エチル基又は 3-フェニルプロピル基である請求項 1 又は 2 記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

8.

p 及び q の値が $p+q=3$ 又は 4 である請求項 1 乃至 7 記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

9.

Ar がフェニル基であり、R が 2-フェノキシエチル基、2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)エチル基

group which is selected from substituent or methylenedioxy group, trimethylene group, tetramethylene group, ethylene oxy group of univalent where substituent with respect to ring of Ar is selected from halogen atom, amino group, lower alkyl group, lower alkoxy group, mono or di lower alkyl amino group, lower acyloxy group, lower acyl amino group, cyano group or pharmacologically acceptable salt.

3.

compound which is stated in Claim 1 or 2 where A is carbon number 1 to 6 alkylene group or pharmacologically acceptable salt.

4.

compound which is stated in Claim 3 where A is methylene group, ethylene group, trimethylene group, tetramethylene group or pharmacologically acceptable salt.

5.

compound which is stated in Claim 1 to 4 which is a bivalent group which is selected from substituent or methylenedioxy group, trimethylene group, tetramethylene group, ethylene oxy group of univalent where substituent with respect to ring of B is selected from halogen atom, amino group, lower alkyl group, lower alkoxy group, mono or di lower alkyl amino group, lower acyloxy group, lower acyl amino group, cyano group, nitro group, hydroxy group or pharmacologically acceptable salt.

6.

compound which is stated in Claim 5 where substituent with respect to ring of B is halogen atom, amino group, lower alkyl group, lower alkoxy group, di lower alkyl amino group, nitro group, hydroxy group, or ethylene oxy group or pharmacologically acceptable salt.

7.

R 2 -phenoxy ethyl group, 2- (4 -methyl phenoxy) ethyl group, 2- (2 and 3 -dihydro benzofuran-5-yl) ethyl group, 2- (3 and 4 -dimethylphenyl) ethyl group, 2- (4 -methoxyphenyl) ethyl group, 2- (4 -methylphenyl) ethyl group or 3 -phenylpropyl group compound which is stated in Claim 1 or 2 which is or pharmacologically acceptable salt.

8.

compound which is stated in Claim 1 to 7 where value of p and q is the $p+q=3$ or 4 or pharmacologically acceptable salt.

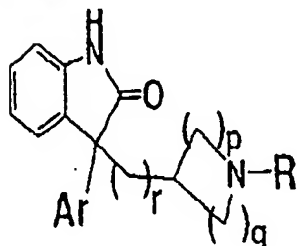
9.

Ar being phenyl group, compound which is stated in Claim 1 where R 2 -phenoxy ethyl group, 2- (2 and 3 -dihydro

又は3-フェニルプロピル基であり、p が1であり、q が2あり、r が0である請求項1記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

10.

一般式



[式中、Arは環上に置換基を有していてもよいフェニル基、ピリジル基又はベンジル基を表し、Rは-A-W-B基(Aは分岐していてもよい低級アルキレン基を表し、Wは存在しないか酸素原子又はカルボニル基を表し、Bは環上に置換基を有していてもよいフェニル基、ピリジル基又はフリル基を表す。)又は分岐していてもよい炭素数5から10のアルケニル基を表し、pは1、2又は3を表し、qは1又は2を表し、rは0又は1を表す。]で表されるインドール化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分とする医薬組成物。

11.

Arの環上の置換基がハロゲン原子、アミノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、低級アシルオキシ基、低級アシルアミノ基、シアノ基から選択される1個の置換基又はメチレンジオキシ基、トリメチレン基、テトラメチレン基、エチレンオキシ基から選択される2個の基である請求項10記載の医薬組成物。

12.

Aが炭素数1から6のアルキレン基である請求項10又は11記載の医薬組成物。

13.

Aがメチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基である請求項12記載の医薬組成物。

14.

Bの環上の置換基がハロゲン原子、アミノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、低級アシルオキシ基、低級アシルアミノ基、シアノ基、ニトロ基、水

benzofuran-5-yl) ethyl group or with 3-phenylpropyl group, p at 1, 2 is a q, r 0 is or pharmacologically acceptable salt.

10.

General Formula

indole compound which is displayed with [In Formula, Ar displays optionally substituted phenyl group, pyridyl group or benzyl group with respect to ring, R -A-W-B group (A displays lower alkylene group which is possible to have diverged, the W does not exist, or displays oxygen atom or carbonyl group, B displays optionally substituted phenyl group, pyridyl group or furyl group with respect to ring.) or displays alkenyl group of carbon number 5 to 10 which is possible to have diverged, p displays 1, 2 or 3, q displays 1 or 2, r displays 0 or 1.] or medicine composition, which designates pharmacologically acceptable salt as active ingredient

11.

Medicine composition, which is stated in Claim 10 which is a bivalent group which is selected from substituent or methylenedioxy group, trimethylene group, tetramethylene group, ethylene oxy group of univalent where substituent with respect to ring of Ar is selected from halogen atom, amino group, lower alkyl group, lower alkoxy group, mono or di lower alkyl amino group, lower acyloxy group, lower acyl amino group, cyano group

12.

Medicine composition, which is stated in Claim 10 or 11 where A is the carbon number 1 to 6 alkylene group

13.

Medicine composition, which is stated in Claim 12 where A is the methylene group, ethylene group, trimethylene group, tetramethylene group

14.

Medicine composition, which is stated in Claim 10 to 13 which is a bivalent group which is selected from substituent or methylenedioxy group, trimethylene group, tetramethylene group, ethylene oxy group of univalent where substituent

酸基から選択される 1 価の置換基又はメチレンジオキシ基、トリメチレン基、テトラメチレン基、エチレンオキシ基から選択される 2 価の基である請求項 10 乃至 13 記載の医薬組成物。

15.

B の環上の置換基がハロゲン原子、アミノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ジ低級アルキルアミノ基、ニトロ基、水酸基、又はエチレンオキシ基である請求項 14 記載の医薬組成物。

16.

R が 2-フェノキシエチル基、2-(4-メチルフェノキシ)エチル基、2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)エチル基、2-(3,4-ジメチルフェニル)エチル基、2-(4-メトキシフェニル)エチル基、2-(4-メチルフェニル)エチル基又は 3-フェニルプロピル基である請求項 10 又は 11 記載の医薬組成物。

17.

p 及び q の値が $p+q=3$ 又は 4 である請求項 10 乃至 16 記載の医薬組成物。

18.

Ar がフェニル基であり、R が 2-フェノキシエチル基、2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)エチル基又は 3-フェニルプロピル基であり、p が 1 であり、q が 2 あり、r が 0 である請求項 10 記載の医薬組成物。

19.

ムスカリン M_3 受容体が関与する疾患に対する予防又は治療剤である請求項 10 乃至 18 記載の医薬組成物。

20.

過敏性腸症候群、機能性ディスぺプシア、痙攣性大腸炎、憩室炎の消化器疾患;薬剤投与に起因する悪心又は嘔吐、動揺病、メニエール病の中枢性疾患;尿失禁、頻尿の泌尿器疾患に対する予防又は治療剤である請求項 10 乃至 19 記載の医薬組成物。

21.

過敏性腸症候群、機能性ディスぺプシア、痙攣性大腸炎、憩室炎に対する予防又は治療剤である請求項 20 記載の医薬組成物。

with respect to ring of B is selected from halogen atom, amino group, lower alkyl group, lower alkoxy group, mono or di lower alkyl amino group, lower acyloxy group, lower acyl amino group, cyano group, nitro group, hydroxy group

15.

Medicine composition. which is stated in Claim 14 where substituent with respect to ring of B is halogen atom, amino group, lower alkyl group, lower alkoxy group, di lower alkyl amino group, nitro group, hydroxy group, or ethylene oxy group

16.

R 2 -phenoxy ethyl group, 2- (4 -methyl phenoxy) ethyl group, 2- (2,3 -dihydro benzofuran-5-yl) ethyl group, 2- (3 and 4 -dimethylphenyl) ethyl group, 2- (4 -methoxyphenyl) ethyl group, 2- (4 -methylphenyl) ethyl group or 3 -phenylpropyl group medicine composition. which is stated in Claim 10 or 11 which is

17.

Medicine composition. which is stated in Claim 10 to 16 where value of the p and q is $p+q=3$ or 4

18.

Ar being phenyl group , medicine composition. which is stated in the Claim 10 where R 2 -phenoxy ethyl group, 2- (2 and 3 -dihydro benzofuran-5-yl) ethyl group or with 3 -phenylpropyl group , the p at 1, 2 is a q, r 0 is

19.

Medicine composition. which is stated in Claim 10 to 18 which is a prevention or a therapeutic agent for disorder where muscarinic M_3 receptor participates

20.

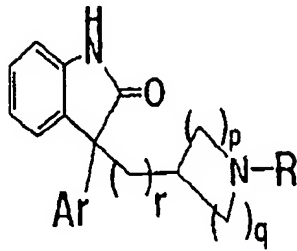
Medicine composition. which is stated in Claim 10 to 19 which is a prevention or a therapeutic agent for urinary tract disorder of central nervous system disease; urinary incontinence, increased urinary frequency of nausea or vomiting, trembling illnessand メニエール L. illness which originate in digestive system disease; drug administration of irritable bowel syndrome、functionality D. スペブ Xia、痙攣 characteristic colitis、憩室 room flame

21.

Medicine composition. which is stated in Claim 20 which is a prevention or a therapeutic agent for irritable bowel syndrome、functionality D. スペブ Xia、痙攣 characteristic colitis、憩室 roomflame

22.

一般式



[式中、Arは環上に置換基を有していてもよいフェニル基、ピリジル基又はベンジル基を表し、Rは-A-W-B基(Aは分岐していてもよい低級アルキレン基を表し、Wは存在しないか酸素原子又はカルボニル基を表し、Bは環上に置換基を有していてもよいフェニル基、ピリジル基又はフリル基を表す。)又は分岐していてもよい炭素数5から10のアルケニル基を表し、pは1、2又は3を表し、qは1又は2を表し、rは0又は1を表す。]で表されるインドール化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分とするムスカリンM₃受容体拮抗剤。

Specification

【発明の詳細な説明】

インドール化合物技術分野 本発明は、インドール化合物に関し、詳しくは選択的なムスカリンM₃受容体拮抗作用を示すインドール化合物及びそれを有効成分とする医薬組成物に関する。

背景技術

ムスカリン受容体には少なくとも3種のサブタイプがあり、M₁受容体は脳に、M₂受容体は心臓に、M₃受容体は平滑筋及び腺組織に存在することが知られている。

ムスカリン受容体拮抗作用を有する医薬品は、鎮痙作用、鎮痛作用、抗分泌作用を示すので、腸又は膀胱等の機能障害の治療薬として使用されている。

ムスカリン受容体拮抗作用を有する医薬品としてアトロピン、スコパミン、オキシブチニン、臭化プロバンテリン、イプラトロピウム等があるが、これらはムスカリン受容体のM₁、M₂及びM₃受容体に対してほぼ同様の親和性を有し、これらにおいて非選択的にアセチルコリンと拮抗するため副作用を回避できないことが知られている。

22.

General Formula

indole compound which is displayed with [In Formula, Ar displays optionally substituted phenyl group、pyridyl group or benzyl group with respect to ring, R -A-W-B group (A displays lower alkylene group which is possible to have diverged, the W does not exist, or displays oxygen atom or carbonyl group, B displays optionally substituted phenyl group、pyridyl group or furyl group with respect to ring.) or displays alkenyl group of carbon number 5 to 10 which is possible to have diverged, p displays 1, 2 or 3, q displays 1 or 2, r displays 0 or 1.] or muscarinic M₃receptor antagonist, which designates pharmacologically acceptable salt as active ingredient

[Description of the Invention]

indole compound technological field this invention regards indole compound, details regard indole compound which shows the selective muscarinic M₃receptor antagonist action and medicine composition which designates that as active ingredient.

background technology

There is a subtype of 3 kinds at least in muscarinic receptor, as for M₁receptor in brain, as for M₂receptor in heart, as for M₃receptor it exists known in smooth muscle and gland organization.

Because medical drug which possesses muscarinic receptor antagonist action, shows spasm action and analgesic action、anti- secretion action, it is used as treatment drug of the intestine or bladder or other dysfunction.

atropine (INN436), there is a scopolamine、oxybutynin、bromide propantheline、ipratropium etc, as medical drug which possesses muscarinic receptor antagonist action, but these have almost similar affinity vis-a-vis M₁、M₂ and M₃receptor of muscarinic receptor, in order to compete with the acetyl choline to unselective, in these cannot evade side effect, it is known.

そのため選択性の高いムスカリン受容体拮抗作用を有する医薬品、特に M_2 受容体が関与する心臓に対する副作用を示さない医薬品が望まれていた。

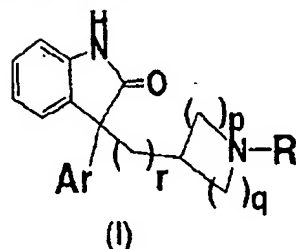
ムスカリン M_3 受容体に選択的に拮抗する化合物として 3-置換ピロリジン誘導体(特開平 2-282360 号、特表平 4-505927 号、特開平 7-149640 号公報)、3-置換ピペリジン誘導体(特表平 4-500521 号公報)、カルバメート誘導体(WO95/06635)、イミダゾール誘導体(特開平 7-215943 号公報)、ジフェニル酢酸誘導体(特開平 8-291141 号公報)等が知られているが、いずれもムスカリン M_3 受容体に対する選択性が十分ではなかった。

一方、特公昭 59-40149 号公報には胃酸分泌抑制作用、降圧作用を有するオキシインドール誘導体が、また、特表平 8-507092 号公報にはバソプレシンおよび/またはオキシトシンの作動薬および/または拮抗薬である 1,3-ジヒドロインドール-2-オン誘導体が記載されているが、ムスカリン受容体拮抗作用及びそれに基づく医薬用途については記載されていない。

本発明の目的は、ムスカリン M_3 受容体に対する選択性、とりわけムスカリン M_2 受容体よりもムスカリン M_3 受容体に対する選択性が高く、かつ強力な拮抗作用を有する新規化合物及びそれを有効成分とする医薬組成物を提供することにある。

発明の開示

本発明者らは、ムスカリン M_3 受容体拮抗作用を有する化合物につき、鋭意研究を重ねた結果、一般式(I)



[式中、Arは環上に置換基を有していてもよいフェニル基、ピリジル基又はベンジル基を表し、Rは-A-W-B基(Aは分岐していてもよい低級アルキレン基を表し、Wは存在しないか酸素原子又は

Because of that medical drug which does not show side effect for heart where medical drug、especially M_2 receptor which possesses the muscarinic receptor antagonist action where selectivity is high participates was desired.

3-substituted pyrrolidine derivative (Japan Unexamined Patent Publication Hei 2- 282360 number and Japanese Publication of International Patent Application 4- 505927 number, Japan Unexamined Patent Publication Hei 7-149640 disclosure), 3-substituted piperidine derivative (Japanese Publication of International Patent Application 4- 500521 disclosure), carbamate derivative (WO 95/06635), imidazole derivative (Japan Unexamined Patent Publication Hei 7-215943 disclosure), biphenyl acetic acid derivative (Japan Unexamined Patent Publication Hei 8-291141 disclosure) etc is known as compound which selectively competes in muscarinic M_3 receptor, but selectivity in each case for muscarinic M_3 receptor was not fully.

On one hand, in Japan Examined Patent Publication Sho 59-40149 disclosure oxy indole derivative which possesses stomach acid secretion inhibition、hypotensive effect, in addition, 1 and 3-dihydro where it is a activator and/or antagonist of vasopressin and/or oxytocin indole - 2-on derivative are stated in Japanese Publication of International Patent Application 8-507092 disclosure , but concerning muscarinic receptor antagonist action and medical medicinal road which is based on that it is not stated.

It is to offer novel compound where as for objective of this invention, the selectivity for muscarinic M_3 receptor selectivity、for muscarinic M_3 receptor in comparison with the muscarinic M_2 receptor especially is high, at same time possesses strong antagonist action and the medicine composition which designates that as active ingredient.

Disclosure of Invention

As for these inventors, concerning compound which possesses muscarinic M_3 receptor antagonist action, result of diligent research, General Formula (I)

indole compound which is displayed with [In Formula, Ar displays optionally substituted phenyl group、pyridyl group or benzyl group with respect to ring, R -A-W-B group (A displays lower alkylene group which is possible to have

はカルボニル基を表し、B は環上に置換基を有していてもよいフェニル基、ピリジル基又はフリル基を表す。)又は分岐していてもよい炭素数 5 から 10 のアルケニル基を表し、p は 1、2 又は 3 を表し、q は 1 又は 2 を表し、r は 0 又は 1 を表す。]で表されるインドール化合物又はその薬理学的に許容される塩が、ムスカリン M₃ 受容体に選択性が高く、かつ強力な拮抗作用を有することを見だし、本発明を完成するに至った。

本発明において、「Ar が有していてもよい環上の置換基」とはハロゲン原子、アミノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、低級アシルオキシ基、低級アシルアミノ基、シアノ基等の 1 個の置換基又はメチレンジオキシ基、トリメチレン基、テトラメチレン基、エチレンジオキシ基等の 2 個の基が挙げられ、ハロゲン原子が望ましい。

「低級アルキル基」とは炭素数 1 から 6 のアルキル基であり、具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、s-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、t-ペンチル基、ヘキシル基等が挙げられ、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、s-ブチル基、t-ブチル基が好ましい。

「低級アルコキシ基」とは炭素数 1 から 6 のアルコキシ基であり、具体的には、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、s-ブトキシ基、t-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、t-ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等が挙げられ、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、s-ブトキシ基、t-ブトキシ基が好ましい。

「モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基」とは炭素数 1 から 6 のアルキル基で置換されたモノ若しくはジアルキルアミノ基であり、具体的には、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、s-ブチルアミノ基、t-ブチルアミノ基、ペンチルアミノ基、イソペンチルアミノ基、ネオペンチルアミノ基、t-ペンチルアミノ基、ヘキシルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基、ジペンチルアミノ基、ジヘキシルアミノ基、エチルメチルアミノ基、メチルプロピルアミノ基、ブチルメチルアミノ基等が挙げられ、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、s-ブチルアミノ

diverged, the W does not exist, or displays oxygen atom or carbonyl group, B displays optionally substituted phenyl group, pyridyl group or furyl group with respect to ring.) or displays alkenyl group of carbon number 5 to 10 which is possible to have diverged, p displays 1, 2 or 3, q displays 1 or 2, r displays 0 or 1.] or pharmacologically acceptable salt, selectivity is high in muscarinic M₃ receptor, at same time possesses strong antagonist action you discovered, this invention reached to completion.

Regarding to this invention, "substituent with respect to ring Ar has been allowed to have possessed" with you can list substituent or methylenedioxy group, trimethylene group, tetramethylene group, ethylene oxy group or other bivalent group of halogen atom, amino group, lower alkyl group, lower alkoxy group, mono or di lower alkyl amino group, lower acyloxy group, lower acyl amino group, cyano group or other univalent, halogen atom is desirable.

"lower alkyl group " With with carbon number 1 to 6 alkyl group, concretely, you can list methyl group, ethyl group, propyl group, isopropyl group, butyl group, isobutyl group, s-butyl group, t-butyl group, pentyl group, isopentyl group, neopentyl group, t-pentyl group, hexyl group etc, the methyl group, ethyl group, propyl group, isopropyl group, butyl group, isobutyl group, s-butyl group, t-butyl group is desirable.

"lower alkoxy group " With with carbon number 1 to 6 alkoxy group, concretely, you can list methoxy group, ethoxy group, propoxy group, isopropoxy group, butoxy group, isobutoxy group, s-butoxy group, t-butoxy group, pentyloxy group, isopentyl oxy basis, neopentyl oxy basis and t-pentyloxy group, hexyloxy group etc, methoxy group, ethoxy group, propoxy group, isopropoxy group, butoxy group, isobutoxy group, s-butoxy group, t-butoxy group is desirable.

"mono or di lower alkyl amino group " With with mono or di alkyl amino group which is substituted with the carbon number 1 to 6 alkyl group, concretely, you can list methylamino group, ethylamino group, propyl amino group, isopropyl amino group, butyl amino group, isobutyl amino group, s-butyl amino group, t-butyl amino group, pentyl amino group, isopentyl amino group, neopentyl amino group, t-pentyl amino group, hexyl amino group, dimethylamino group, diethyl amino base and dipropyl amino group, dibutyl amino group, di pentyl amino group, di hexyl amino group, ethyl methylamino group, methylpropyl amino group, butyl methylamino group etc, methylamino group, ethylamino group, propyl amino group, isopropyl amino group, butyl amino group, isobutyl amino group, s-butyl amino group, t-butyl amino

基、*t*-ブチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基が好ましい。

「低級アシルオキシ基」とは炭素数 1 から 6 のアシルオキシ基であり、具体的には、フォルミルオキシ基、アセトキシ基、プロピオニルオキシ基、ブチロイルオキシ基、イソブチロイルオキシ基、ペンタノイルオキシ基、ヘキサノイルオキシ基等が挙げられ、アセトキシ基、プロピオニルオキシ基、ブチロイルオキシ基、イソブチロイルオキシ基が好ましい。

「低級アシルアミノ基」とは炭素数 1 から 6 のアシルアミノ基であり、具体的には、フォルミルアミノ基、アセトアミド基、プロピオニルアミノ基、ブチロイルアミノ基、イソブチロイルアミノ基、ペンタノイルアミノ基、ヘキサノイルアミノ基等が挙げられ、アセトアミド基、プロピオニルアミノ基、ブチロイルアミノ基が好ましい。

「分岐していてもよい低級アルキレン基」とは炭素数 1 から 6 のアルキレン基であり、具体的には、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基、メチルエチレン基、エチルエチレン基、プロピレン基、ジメチルエチレン基、ジメチルプロピレン基等が挙げられ、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基が好ましい。

「B が有していてもよい環上の置換基」とは、1 個の置換基又は 2 個の基が挙げられる。

1 個の置換基とはハロゲン原子、アミノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、低級アシルオキシ基、低級アシルアミノ基、シアノ基、ニトロ基、水酸基等であり、特にハロゲン原子、アミノ基、メチル基、*t*-ブチル基、メトキシ基、ジメチルアミノ基、ニトロ基、水酸基が好ましい。

また 2 以上の 1 個の置換基により置換されていてもよい。

2 個の基とはメチレンジオキシ基、トリメチレン基、テトラメチレン基、エチレンオキシ基等であり、好ましくはジヒドロベンゾフラン環を構成するエチレンオキシ基である。

「分岐していてもよいアルケニル基」としては、4-メチルペンテ-3-エニル基、3-メチルブテ-3-ニル基、3-メチルブテ-2-ニル基、4-メチルペンテ-4-エニル基、8-メチルノネ-7-ニル基、8-メチルノネ-8-ニル基、5-メチルヘキセ-4-ニル基、5-メチルヘキセ-5-ニル基、6-メチルヘプテ-5-ニル基、6-メチルヘプテ-6-ニル基、7-メチルオクテ-6-ニル基、

group, dimethylamino group, diethyl amino base is desirable.

"lower acyloxy group " With with carbon number 1 to 6 acyloxy group , concretely, you can list formyl oxy group, acetoxy group, propanoyl oxy group, butanoyl oxy group, iso butanoyl oxy group, pentanoyl oxy group, hexanoyl oxy group etc, the acetoxy group, propanoyl oxy group, butanoyl oxy group, iso butanoyl oxy group is desirable.

"lower acyl amino group " With with carbon number 1 to 6 acyl amino group , concretely, you can list formyl amino group, acetamide group, propanoyl amino group, butyroylamino group, iso butyroylamino group, pentanoyl amino group, hexanoyl amino group etc, the acetamide group, propanoyl amino group, butyroylamino group is desirable.

"lower alkylene group which is possible to have diverged" With with carbon number 1 to 6 alkylene group , concretely, you can list methylene group, ethylene group, trimethylene group, tetramethylene group, heptamethylene group, hexamethylene group, methyl ethylene group, ethyl ethylene group, propylene group, dimethyl ethylene group, dimethyl propylene group etc, the methylene group, ethylene group, trimethylene group, tetramethylene group is desirable.

"substituent with respect to ring B has been allowed to have possessed" With, you can list substituent or bivalent group of univalent.

substituent of univalent, especially halogen atom, amino group, methyl group, *t*-butyl group, methoxy group, dimethylamino group, nitro group, hydroxy group with such as halogen atom, amino group, lower alkyl group, lower alkoxy group, mono or di lower alkyl amino group, lower acyloxy group, lower acyl amino group, cyano group, nitro group, hydroxy group is undesirable.

In addition with substituent of univalent of 2 or more optionally substitutable.

With such as methylenedioxy group, trimethylene group, tetramethylene group, ethylene oxy group, configuration does preferably dihydro benzofuran ring bivalent group it is a ethylene oxy group which.

"alkenyl group which is possible to have diverged" As, 4 -methyl pente-3- enyl group, 3- methyl bute-3- Ni jp11 basis, 3 -methyl bute -2- Ni jp11 basis, 4 -methyl pente-4- enyl group, 8-methyl l#none-7-l#ni jp11 basis, 8 -methyl l#none-8-l#ni jp11 basis, to 5-methyl l#kise-4-l#ni jp11 basis, to 5 -methyl l#kise-5-l#ni jp11 basis, 6 -methyl hept-5- Ni jp11 basis, 6 -methyl hept-6- Ni jp11 basis, 7 -methyl

7-メチルオクテ-7-ニル基、3-シクロヘキシリデンプロピル基、2-シタロヘキシリデンエチル基が挙げられ、4-メチルペンテ-3-エニル基が好ましい。

「p」及び「q」は $p+q$ の値が 3 又は 4 であることが望ましく、特に「p」及び「q」の組み合わせにおいて $(p,q)=(1,2)$ 、 $(2,2)$ 又は $(3,1)$ であることが望ましい。

「薬理学的に許容される塩」としては、塩酸、硝酸、硫酸等の無機酸塩、酢酸、クエン酸、フマル酸、酒石酸等の有機酸塩、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等のスルホン酸塩及びアラニン、ロイシン、グルタミン酸、グルタミン等のアミノ酸塩が挙げられる。

なお、本発明化合物(I)は、分子中に 1 以上の不斉炭素有するので光学異性体が存在する。

これらの光学異性体及びその混合物はいずれも本発明に包含される。

また、本発明化合物(I)又はその薬理学的に許容される塩は、水和物若しくは溶媒和物又は結晶多形の物質として単離されることがあるが、これらもまた本発明に包含される。

本発明化合物(I)又はその薬理学的に許容される塩は、選択的、かつ、強力なムスカリン M_3 受容体拮抗作用を有するので、ムスカリン M_3 受容体の関与する疾患、特に、過敏性腸症候群、機能性ディスぺプシア、痙攣性大腸炎及び憩室炎等の消化器疾患；薬剤投与に起因する悪心、嘔吐、動揺病及びメニエール病等の中枢性疾患；尿失禁及び頻尿等の泌尿器疾患；慢性閉塞性肺疾患、慢性気管支炎、喘息、肺線維症及び鼻炎等の呼吸器疾患に対する予防又は治療薬として使用することができる。

本発明化合物(I)は、以下に述べる方法により製造することができる。

l#okute-6-l#ni jp11 basis, 7-methyl l#okute-7-l#ni jp11 basis, 3-cyclohexylidene propyl group, 2- you can list ti talo-hexylidene ethyl group, 4-methyl pente-3-enyl group are desirable.

"p" And "q" value of $p+q$ is 3 or 4, it is desirable ,especially "p" and at time of combining "q" $(p,q) = (1 \text{ and } 2), (2 \text{ and } 2)$ or it isa (3 and 1), it is desirable .

"pharmacologically acceptable salt " As, you can list hydrochloric acid, nitric acid, sulfuric acid or other inorganic acid salt, acetic acid, citric acid, fumaric acid, tartaric acid or other organic acid salt, methane sulfonic acid, p-toluenesulfonic acid or other sulfonate and alanine, leucine, glutamic acid, glutamine or other amino acid salt.

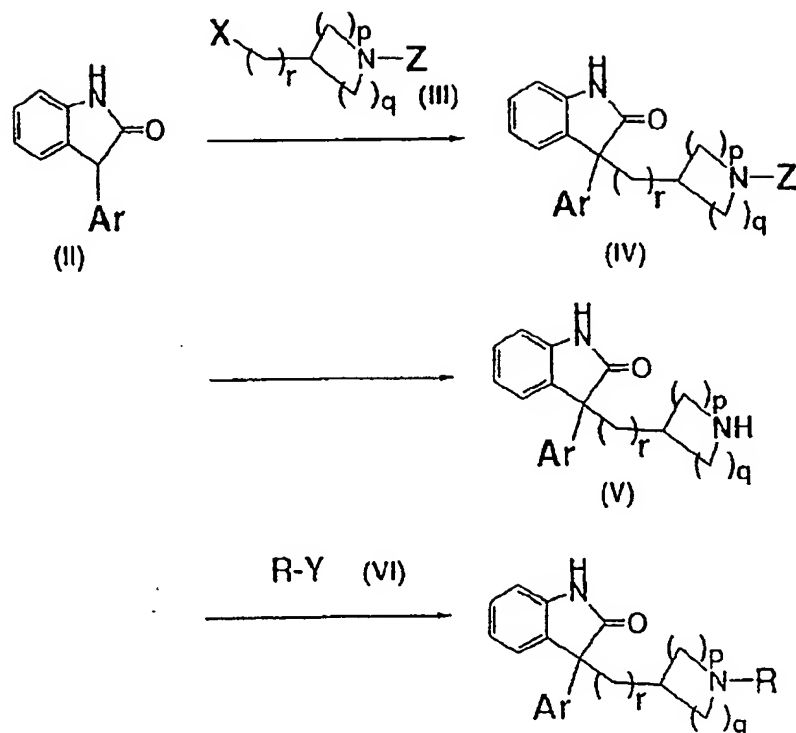
Furthermore, because the compound of this invention (I) has asymmetric carbon of 1 or more in the molecule, optical isomer exists.

These optical isomer and its mixture in each case are included in this invention.

In addition, the compound of this invention (I) or pharmacologically acceptable salt is isolated has the hydrate or as solvent affinitive substance or crystal multiform substance, but these and it isincluded in this invention.

Because the compound of this invention (I) or pharmacologically acceptable salt, has selective, and strong muscarinic M_3 receptor antagonist action, youcan use disorder, where muscarinic M_3 receptor participates especially, as the irritable bowel syndrome、 functionality D. スペブ Xia、痙 characteristic colitis and nausea、vomiting、trembling illnessand メニユ L. illness or other central nervous system disease; urinary incontinence and for increased urinary frequency or other urinary tract disorder; chronic obstructive pulmonary disease、 chronic bronchitis、asthma、 pulmonary fibrosis and rhinitis or other respiratory disease the prevention or treatment drug which originate in憩 room flame or other digestive system disease; drug administration.

It can produce the compound of this invention (I), with method which is expressed below.



(式中、Ar、R、p、q 及び r は前記と同義であり、X 及び Y は脱離基を表し、Z は保護基を表す。)(第1工程) マンデル酸アニリドの脱水閉環反応により製造される(ジャーナル オブ ケミカル ソサエティー、1957 年、1928 ページ参照)オキシインドール化合物(II)と化合物(III)とを縮合させて化合物(IV)を得る工程である。

オキシインドール化合物(II)を乾燥テトラヒドロフラン、エーテル、ジオキサン、ジエチレングリコールジメチルエーテル等の有機溶媒中、-20 deg C から室温、好ましくは 0 から 4 deg C で 2 等量のメチルリチウム、n-ブチルリチウム、s-ブチルリチウム、t-ブチルリチウム、フェニルリチウム、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド等の強塩基性金属試薬を加え、そのままの温度から溶媒の沸点、好ましくは 0 deg C から室温で、5 分から 2 時間、好ましくは 10 分から 1 時間攪拌する。

次いで化合物(III)を加え、-20 deg C から溶媒の沸点、好ましくは室温から溶媒の沸点で攪拌下反応させることにより化合物(IV)を得ることができる。

X は、通常の化学反応において脱離基として機能する基であればよく、p-トルエンスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニ

(journal of chemical society、1957 year、page c.f. 1928) oxy indole compound which is produced by dehydration ring-closing reaction of (In Formula, as for Ar、R、p、q and r description above and being synonymous, as for X and Y you display leaving group, Z displays preservation everyone's basis.) (first step) mandelic acid anilide (II) with condensing compound (III), it is a step which obtains compound (IV).

oxy indole compound (II) in dry tetrahydrofuran、 ether、 dioxane、 diethylene glycol dimethyl ether or other organic solvent、 - from 20 deg C with room temperature、 preferably 0 to 4 deg C from that way temperature from boiling point、 preferably 0 deg C of solvent with room temperature、 from 5 min 1 hour is agitated from 2 hours、 preferably 10 min the methyl lithium、 n- butyl lithium、 s-butyl lithium、 t-butyl lithium of 2 equivalent、 including phenyl lithium、 sodium amide、 lithium diisopropyl amide or other strong basicity metal reagent.

Next、 compound (IV) can be acquired by from 20 deg C from boiling point、 preferably room temperature of solvent under agitating reacting with boiling point of solvent including compound (III), -.

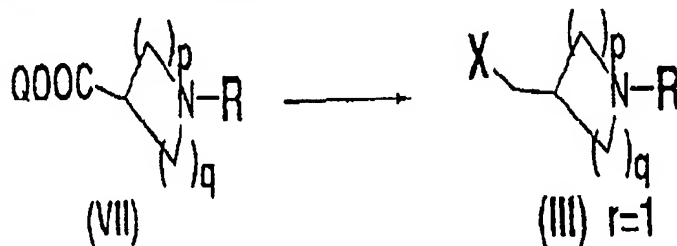
X in conventional chemical reaction if a basis which functions as leaving group it should have been、 p- toluene sulfonyloxy group、 benzene sulfonyloxy group、 methane sulfonyloxy group、 trifluoromethane sulfonyl oxy basic or other

ルオキシ基等のスルホニルオキシ基、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子が好ましい。

Zは、通常の化学反応において第2アミンのアミノ基の保護基として機能する基であればよく、p-トルエンスルホニル基(以下「トシル基」という。)、ベンゼンスルホニル基等のスルホニル基が好ましい。

なお、r が 0 である化合物(III)は、特開平 2-282360 号公報、特表平 4-500521 号公報等に記載の方法に準じて製造することができる。

また、r が 1 である化合物(III)は、化合物(VII)のアミノ基を前記 Z で保護した後、エステル基をヒドロキシメチル基へ還元し、この水酸基を X に置換することにより製造することができる。



(式中、Qは低級アルキル基を表す。)(第2工程) 化合物(IV)のZを除去し、化合物(V)を得る工程である。

化合物(IV)をフェノール又はアニソールの存在下、臭化水素酸又は臭化水素酸-酢酸で処理して化合物(V)を得ることができる。

(第3工程) 化合物(V)を化合物(VI)と縮合させて化合物(I)を得る工程である。

Yは、通常の化学反応において脱離基として機能する基であればよく、トシルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等のスルホニルオキシ基、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子が挙げられる。

化合物(V)をアセトニトリル、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、アセトン等の有機溶媒中、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム若しくは炭酸水素カリウム等の無機塩基又はトリエチルアミン若しくはピリジン等の有機塩基の存在下、必要であればヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム等の無機触媒を加えて、化合物(VI)と反応させることにより、化合物(I)を得ることができる。

sulfonyloxy group, chlorine, bromine, iodine or other halogen atom is desirable.

Z in conventional chemical reaction if a basis which functions as preservation obtaining basis of amino group of secondary amine it should have been, the p- toluene sulfonyl group (Below "tosyl group" with you say.), benzene sulfonyl group or other sulfonyl group is desirable.

Furthermore, r 0 can produce compound (III) which is, according to method which is stated in Japan Unexamined Patent Publication Hei 2- 282360 disclosure, Japanese Publication of International Patent Application 4- 500521 disclosure etc.

In addition, r 1 amino group of compound (VII) preservation after obtaining with aforementioned Z, ester group plate origin does compound (III) which is, to hydroxymethyl group, can produce by substituting this hydroxy group in X.

It is a step which removes Z of (In Formula, Q displays lower alkyl group.) (second step) compound (IV), obtains compound (V).

Under existing of phenol or anisol, treating compound (IV) with hydrobromic acid, or hydrobromic acid-acetic acid it can acquire compound (V).

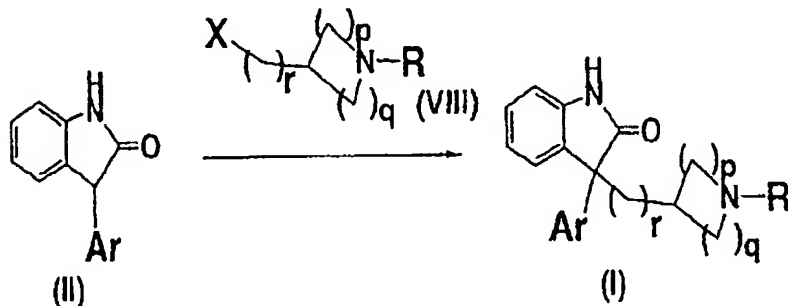
compound (VI) with condensing (third step) compound (V), it is a step which obtains compound (I).

Y in conventional chemical reaction if a basis which functions as leaving group it should have been, can list tosyl oxy group, benzene sulfonyloxy group, methane sulfonyloxy group, trifluoromethane sulfonyl oxy basic or other sulfonyloxy group, chlorine, bromine, iodine or other halogen atom.

If compound (V) in acetonitrile, methanol, ethanol, isopropyl alcohol, acetone or other organic solvent, sodium carbonate, potassium carbonate, sodium hydrogen carbonate or potassium hydrogen carbonate or other inorganic base or triethylamine or pyridine or other organic base under existing, it is necessary, compound (I) can be acquired by reacting including sodium iodide, potassium iodide or other inorganic catalyst, compound (VI) with.

また化合物(I)は、化合物(V)とベンズアルデヒド誘導体をテトラヒドロフラン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等の有機溶媒中、酢酸存在下にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等を用いた還元的アミノ化によっても得ることができる。

さらに、化合物(I)は、化合物(II)と化合物(VIII)とを縮合させても得ることができる。



(式中、Ar、R、X、p、q 及び r は前記と同義である。) なお、化合物(VIII)は、上記第 1 工程から第 3 工程記載の製造法を適宜組み合わせて製造することができる。

本発明化合物(I)の薬理学的に許容される塩は、化合物(I)に塩酸、硝酸、硫酸等の無機酸塩、酢酸、クエン酸、フマル酸、酒石酸等の有機酸塩、メタンスルホン酸、トリル酸等のスルホン酸塩又はアラニン、ロイシン、グルタミン酸、グルタミン等のアミノ酸を常法により作用させることにより製造することができる。

本発明化合物(I)の光学活性体は、化合物(I)に酸性光学分割剤を作用させて結晶性ジアステレオマー塩とし、これを再結晶法等により光学分割することができる。

また、化合物(I)又はその修飾化合物をキラルな固定相を用いる高速液体クロマトグラフィーに付すエナンチオマー分離技術を利用して光学分割することもできる。

更に、上記製造法において、光学活性な製造中間体を使用することによっても光学活性な化合物(I)を得ることができる。

本発明化合物の投与形態としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、吸入剤又はシロップ剤による経口投与又は注射剤若しくは坐剤による非経口投与が挙げられる。

発明を実施するための形態 以下に実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。

In addition compound (I) compound (V) with can acquire benzaldehyde derivative evenwith reductive amination which uses triacetoxy sodium borohydride etc in tetrahydrofuran, chloroform, 1, 2- dichloroethane or other organic solvent and under acetic acid existing.

Furthermore, as for compound (I), compound (II) with condensing the compound (VIII), it can acquire.

Furthermore (In Formula, Ar, R, X, p, q and r description above and is synonymous.), as needed combining production method which from theabove-mentioned first step is stated in third step it can produce compound (VIII).

pharmacologically acceptable salt of the compound of this invention (I) can produce hydrochloric acid, nitric acid, sulfuric acid or other inorganic acid salt, acetic acid, citric acid, fumaric acid, tartaric acid or other organic acid salt, methane sulfonic acid, tosyl acid or other sulfonate or alanine, leucine, glutamic acid, glutamine or other amino acid in the compound (I) by operating with conventional method.

optical isomer of the compound of this invention (I), operating, designates acidic optical resolution medicine as crystalline diastereomeric salt in compound (I), optical resolution is possible this with recrystallization method etc.

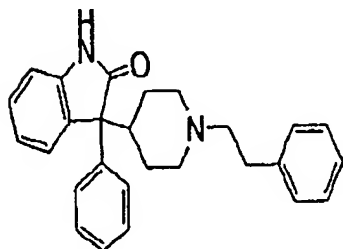
In addition, it is possible also making use of enantiomer separation technology compound (I) or decoration compound it attaches on high-performance liquid chromatography which uses chiral immobile phase and optical resolution to do.

Furthermore, optically active compound (I) can be acquired in above-mentioned production method, optically active process intermediate is used with.

As dosage form of the compound of this invention, with tablets, capsules, granule, powder, inhalant or syrup you can list parenteral administration with oral dosage or injectable or suppository.

Listing Working Example below morphological form in order, to execute invention youexplain this invention concretely, but this invention is not something which islimited with these

(実施例 1) 3-(1-フェネチルピペリジン-4-イル)-3-フェニル-1,3-ジヒドロインドール-2-オン塩酸塩



3-フェニル-3-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン(0.88g:3.00mmol)、フェネチルブロミド(0.57g:3.05mmol)及び無水炭酸カリウム(0.90g:6.5mmol)をアセトニトリル(30ml)中、還流下に7時間攪拌した。

冷却後反応液を水にあげ、ジクロロメタンで抽出し、水洗後、無水炭酸ナトリウムにより乾燥した。

ジクロロメタンを減圧留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:ジクロロメタン/メタノール=10/1)に付し、白色粉末として 3-(1-フェネチルピペリジン-4-イル)-3-フェニル-1,3-ジヒドロインドール-2-オンを 0.93g(収率78%)得た。

次いでこの粉末(0.2g)を酢酸エチル(0.5ml)に溶解し、等量の4規定塩化水素-酢酸エチル溶液を加えた。

析出した結晶性粉末を濾取し、酢酸エチルで洗浄後、乾燥し、表題化合物(0.17g)を得た。

融点:190.0-191.5 deg C $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$
 δ :1.08-1.18(1H,m), 1.52-1.

69(3H,m), 1.95-2.09(2H,m), 2.49-2.60(3H,m),
2.70-2.76(2H,m), 2.91-3.03(2H,m),
6.92(1H,d,J=7.94Hz), 7.04-7.47(13H,m),
8.54(1H,s).

MS m/z:397($\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}+\text{H}$).

(実施例 2)(+)-3-[(S)-1-フェネチルピロリジン-3-イル]-3-フェニル-1,3-ジヒドロインドール-2-オン 3-フェニル-3-[(S)-ピロリジン-3-イル]-1,3-ジヒドロインドール-2-オン(0.09g:0.32mmol)、フェネチルトシレート(0.09g:0.32mmol)及び無水炭酸カリウム(0.09g:0.64mmol)をアセトニトリル(10ml)中、還流下に2.5時間攪拌した。冷却後反応液を水にあげ、ジクロロメタンで抽出し、水洗後、

with these.

(Execution line 1) 3-(1-phenethyl piperidine-4-yl)-3-phenyl-1,3-dihydro indole-2-on acetate

3-phenyl-3-(piperidine-4-yl)-1 and 3-dihydro indole-2-on (0.88 g:3.00 mmol), phenethyl bromide (0.57 g:3.05 mmol) and anhydrous potassium carbonate (0.90 g:6.5 mmol) 7 hours was agitated in acetonitrile (30 ml) and under the reflux.

After cooling you opened reaction mixture to water, extracted with the dichloromethane, you dried after water wash, with anhydrous sodium carbonate.

vacuum distillation doing dichloromethane, residue which it acquires it attached on silica gel column chromatography (eluting liquid: dichloromethane/methanol=10/1), 3-(1-phenethyl piperidine-4-yl)-3-phenyl-1,3-dihydro indole-0.93 g (yield 78%) it acquired 2-on as white powder.

Next, this powder (0.2 g) was melted in ethylacetate (0.5 ml), 4 rule hydrogen chloride-ethylacetate solution of equivalent were added.

It filtered crystalline powder which it precipitated, after washing, dried with ethylacetate, acquired title compound (0.17 g).

melting point:190.0-191.5 deg C $^1\text{H-nmr}(\text{CDCl}_3)$; δ : 1.08-1.18 (1 H,m), 1.52-1.

69 (3 H,m), 1.95-2.09 (2 H,m), 2.49-2.60 (3 H,m), 2.70-2.76 (2 H,m), 2.91-3.03 (2 H,m), 6.92 (1 H,d,J=7.94 Hz), 7.04-7.47 (13 H,m), 8.54 (1 H,s).

MS m/z:397($\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}+\text{H}$).

(S)-1-phenethyl pyrrolidine-3-yl]-3-phenyl-1,3-dihydro indole-2-on 3-phenyl-3-[(S)-pyrrolidine-3-yl]-1 and 3-dihydro indole-2-on (0.09 g:0.32 mmol), phenethyl tosylate (0.09 g:0.32 mmol) and anhydrous potassium carbonate (0.09 g:0.64 mmol) 2.5 hours was agitated in the acetonitrile (10 ml) and under reflux. After cooling you opened reaction mixture to water, extracted with the di talo- Ro methane, you dried after water wash, with anhydrous sodium carbonate.

無水炭酸ナトリウムにより乾燥した。ジクロロメタンを減圧留去して得られた残留物を分取TLC(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=1/3)により精製し、表題化合物を白色粉末として0.08g(収率 68%)得た。

融点:82.0-83.0 deg C(分解)。

$[\alpha]_D^{25.5}$: +472° (C=0.35, CHCl₃)。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.65-1.76(1H,m), 1.91-2.

01(1H,m), 2.21(1H,t,J=8.55Hz),
2.35(1H,dd,J=16.48,7.94Hz), 2.55-2.74(4H,m),
2.80-3.01(2H,m), 3.52-3.64(1H,m),
6.93(1H,d,J=7.93Hz), 7.04-7.44(13H,m),
8.53(1H,m)。

MS m/z:383(C₂₆H₂₆N₂O+H)。

(実施例 3)(-)-3-[(S)-1-フェネチルピロリジン-3-イル]-3-フェニル-1,3-ジヒドロインドール-2-オン(-)-3-フェニル-3-[(S)-ピロリジン-3-イル]-1,3-ジヒドロインドール-2-オン(0.26g:0.93mmol)、フェネチルトシレート(0.28g:1.00mmol)、無水炭酸カリウム(0.21g:1.50mmol)をアセトニトリル(15ml)中、還流下に2時間攪拌した。

冷却後反応液を水にあげ、ジクロロメタンで抽出し、水洗後、無水炭酸ナトリウムにより乾燥した。

ジクロロメタンを減圧留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:ヘキサン/酢酸エチル=1/3)に付し、表題化合物を白色結晶性粉末として0.26g(収率 73%)得た。

vacuum distillation doing dichloromethane, it refined residue which it acquires with fraction collection TLC (developing solvent: hexane/ethylacetate=1/3), 0.08 g (yield 68%) it acquired with title compound as white powder. (Working Example 2) (+) - 3 -

melting point:82.0-83.0 deg C (Disassembly).

$[\alpha]_D^{25.5}$: +472 deg (C=0.35, CHCl₃).

¹H-nmr (CD Cl₃); δ : 1.65 - 1.76 (1 H,m), 1.91 - 2.

01 (1 H,m), 2.21 (1 H,t,J=8.55 Hz), 2.35 (1 H,dd,J=16.48,7.94 Hz), 2.55 - 2.74 (4 H,m), 2.80 - 3.01 (2 H,m), 3.52 - 3.64(1 H,m), 6.93 (1 H,d,J=7.93 Hz), 7.04 - 7.44 (13 H,m), 8.53 (1 H,m).

MS m/z:383 (C₂₆H₂₆N₂O+H).

(Working Example 3) (-) - 3 - [(S) - 1 -phenethyl pyrrolidine-3- yl] - 3 -phenyl-1, 3- dihydro indole - 2 -on (-) - 3 -phenyl-3 - [(S) -pyrrolidine-3- yl] - 1 and 3 -dihydro indole - 2 -on (0.26 g:0.93 mmol), phenethyl tosylate (0.28 g:1.00 mmol), anhydrous potassium carbonate (0.21 g:1.50 mmol) 2 hours was agitated in acetonitrile (15 ml) and under reflux.

After cooling you opened reaction mixture to water, extracted with the dichloromethane, you dried after water wash, with anhydrous sodium carbonate.

vacuum distillation doing dichloromethane, residue which it acquires it attached on silica gel column chromatography (eluting liquid: hexane/ethylacetate=1/3), 0.26 g (yield 73%) it acquired with title compound as white crystalline powder.

融点: 144.0-146.5°C

melting point:144.0 - 146.5 °

$[\alpha]_D^{25.8}$: -160.7° (C=0.40, CHCl₃)。

$[\alpha]_D^{25.8}$: -160.7 deg (C=0.40, CHCl₃).

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.38-1.51(1H, m), 1.85-1.

¹H-nmr (CDCl₃); δ : 1.38 - 1.51 (1 H,m), 1.85 - 1.

98(1H, m), 2.26-2.40(2H, m), 2.43-2.49(1H,

1 H, 98 (1 H,m), 2.26 - 2.40 (2 H,m), 2.43 - 2.49

m), 2.51-2.81(6H, m), 3.50-3.62(1H, m), 6.9

m), 2.51 - 2.81 (6 H, m), 3.50 - 3.62 (1 H, m), 6.9
2 (1H, d, J=7.94Hz), 7.01 - 7.08 (1H, m), 7.12 -
2 (1 H, d, J=7.94 Hz), 7.01 - 7.08 (1 H, m), 7.12 -
7.43 (12H, m), 8.25 (1H, s)。
7.43 (12 H, m) 8.25 (1 H, s).
MS m/z: 383 (C ₂₆ H ₂₆ N ₂ O + H)。
MS m/z: 383 (C ₂₆ H ₂₆ N ₂ O + H).
(実施例4)(-) - 3 - [(S) - 1 - [2 - (2, 3 - ジヒドロベンゾフラ
2 and 3 - di hydro benzo フラ 2 - (S) - 1 - (Working Example 4) (-) - 3 -
ン - 5 - イル) エチル] ピロリジン - 3 - イル] - 3 - フェニル - 1, 3 - ジヒ
L#n-5-x ヒ yl) ethyl] pyrrolidine - 3 - yl] - 3 - phenyl - 1, 3 - di
ドロインドール - 2 - オン
ド Roy ン doll - 2 - on
(-) - 3 - フェニル - 3 - [(S) - ピロリジン - 3 - イル] - 1, 3 - ジ
(-) - 3 - phenyl - 3 - [(S) - pyrrolidine - 3 - yl] - 1 and 3 - di
ヒドロインドール - 2 - オン (0.20g: 0.72mmol)、2 - (2, 3 -
2 and 3 - hydro indole - 2 - on (0.20 g: 0.72 mmol), 2 -
ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル) エチルトシレート (0.25g: 0.79mm
0.25 g: 0.79 mm dihydro benzofuran - 5 - yl) ethyl tosylate
ol)、無水炭酸カリウム (0.40g: 2.88mmol) をアセトニトリル (
ol)、anhydrous potassium carbonate (0.40 g: 2.88 mmol) acetonitrile
10ml) 中、環流下に2時間攪拌した。冷却後反応液を氷水にあげ、クロロホ
In 10 ml), 2 hours it agitated to ring flowing down. After cooling to open reaction mixture to ice water, chloro ホ
ルム (50ml, 20ml) で抽出し、水洗後、無水炭酸カリウムで乾燥した。

It extracted with jp11 Δ (50 ml,20 ml), after water wash, dried with the anhydrous potassium carbonate.	
クロロホルムを減圧下留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラ	
Under vacuum removing chloroform, residue which it acquires the silica gel column chromatograph wobble	
フィー(溶離液:クロロホ	
eluting liquid:chloro ホ fee	
ルム/メタノール=50/1)に付し、表題化合物を白色結晶性粉末として0.	To attach on jp11 Δ /methanol=50/1), with title compound as white crystalline powder 0.
14g(収率 43%)得た。	14 g (yield 43%) it acquired.
融点:201.5-204.5 deg C(分解) [α] _D ^{26.6} :-131.8° (C=0.95,CHCl ₃)。	melting point:201.5-204.5 deg C (Disassembly) [α] _D ^{26.6} :-131.8 deg (C=0.95, CHC l ₃).
1H-NMR(CDCl ₃) δ : 1.41-1.50(1H, m), 1.85-1.	
<SP>1</SP>H-nmr (CDCl<SB>3</SB>);de: 1.41 - 1.50 (1 H,m), 1.85 - 1.	
98(1H, m), 2.25-2.80(8H, m), 3.14(3H, t, J=	
3 H,t,J= 98 (1 H,m), 2.25 - 2.80 (8 H,m), 3. 14	
8. 55Hz), 3.50-3.62(1H, m), 4.52(2H, t, J=8.	
2 H,t,J=8. 8.55 Hz),3.50 - 3.62 (1 H,m), 4. 52	
55Hz), 6.66(1H, d, J=7.93Hz), 6.85-7.08(4H	
4 H 55 Hz),6.66 (1 H,d,J=7.93 Hz), 6.85 - 7. 08	
, m), 7.21-7.43(7H, m), 8.14(1H, S)。	
m),7.21 - 7.43 (7 H,m), 8.14 (1 H,S).	
MS m/z: 425(C ₂₈ H ₂₈ N ₂ O ₂ + H)。	
MS m/z:425 (C ₂₈ H ₂₈ N ₂ O ₂ + H).	
(実施例5)(-) - 3-フェニル-3-[(S)-1-(3-フェニルプロピ	
3 -phenyl professional ピ (S) - 1 -(Working Example 5) (-) - 3 -phenyl - 3 -	
ル)ピロリジン-3-イル]-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン	
jp11)pyrrolidine - 3 -yl]- 1,3 -di hydro indole - 2 -on	

(-)-3-phenyl-3-[(S)-pyrrolidin-3-yl]-1,3-diol
(-)-3-phenyl-3-[(S)-pyrrolidine-3-yl]-1 and 3-diol
hydro indole-2-on (0.28 g:1.01 mmol), 3-phenyl bromide
hydro indole-2-on (0.28 g:1.01 mmol), 3-phenyl bromide
0.42 Ro pill bromide (0.20 g:1.00 mmol), anhydrous potassium carbonate
g:3.00 mmol) in acetonitrile (20 ml) and under reflux 2 hours churning
した。冷却後反応液を氷水にあげ、クロロホルム (80 ml, 30 ml) で抽出
It did. After cooling to open reaction mixture to ice water, with chloroform (80 ml, 30 ml) extraction
し、水洗後、無水炭酸カリウムで乾燥した。クロロホルムを減圧下留去して得ら
It did, after water wash, dried with anhydrous potassium carbonate. Under vacuum removing chloroform, it can, and others
れた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:ヘキサン/酢酸エ
eluting liquid:hexane/acetic acid エ れ It is residue silica gel column chromatograph galley fee
チル=1/3)に付し、表題化合物を白色結晶性粉末として0.28g(収率7
yield 7 To attach on jp8 jp11=1/3), with title compound as white crystalline powder 0.28 g
0%)得た。
0%) It acquired.
融点: 145.0-147.5°C
melting point:145.0 - 147.5 °C
[α] _D 27.2: -145.6° (C=1.28, CHCl ₃).
[α] _D 27.2: -145.6 deg (C=1.28, CHCl ₃).
¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.42-1.51 (1H, m), 1.6

<SP>1</SP>H-nmr (CDCl<SB>3</SB>);si: 1.42 - 1.51 (1 H,m), 1.6

8-1.80(2H,m), 1.84-1.97(1H,m), 8 - 1.80 (2 H,m), 1.84 - 1.97 (1 H,m), 2.22 - 2.50 (4 H,m),
2.22-2.50(4H,m), 2.58(2H,t,J=7.94Hz), 2.58 (2 H,t,J=7.94 Hz), 2.66 - 2.76 (2 H,m),3.49 - 3.59 (1
2.66-2.76(2H,m), 3.49-3.59(1H,m), H,m), 6.91 (1 H,d,J=7.93 Hz), 7.03 - 7.41 (13 H,m), 8.46 (1
6.91(1H,d,J=7.93Hz), 7.03-7.41(13H,m), H,s).
8.46(1H,s).

MS m/z:397(C₂₇H₂₈N₂O+H).

MS m/z:397 (C₂₇H₂₈N₂O+H).

(実施例 6)(-)-3-[(S)-1-(2-フェノキシエチル)ピロリジン-3-イル]-3-フェニル-1,3-ジヒドロインドール-2-オン 実施例 5 に準じて、(-)-3-フェニル-3-[(S)-ピロリジン-3-イル]-1,3-ジヒドロインドール-2-オン(0.28g:1.01mmol)とベータブロモフェネトール(0.21g:1.00mmol)とを反応させて、表題化合物を白色結晶性粉末として 0.24g(収率 60%) 得た。

(Working Example 6) (-) - 3 - [(S) - 1 - (2 - phenoxy ethyl) pyrrolidine-3- yl] - 3 - phenyl-1, 3- dihydro indole - according to 2 -on Working Example 5, (-) - 3-phenyl-3- [(S) -pyrrolidine-3- yl] - 1 and 3 -dihydro indole - 2 -on (0.28 g:1.01 mmol) with beta bromo phenetol (0.21 g:1.00 mmol)reacting, 0.24 g (yield 60%) it acquired with title compound as white crystalline powder.

融点: 141.4 - 142.5°C	
melting point: 141.4 - 142.5 °	
[α] _D 27.2: -140.4° (C=0.95, CHCl ₃).	
[α] _D 27.2: -140.4 deg (C=0.95, CHCl ₃).	
1H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.47 - 1.56 (1H, m), 1.87 - 2.	
<SP>1</SP>H-nmr (CDCl<SB>3</SB>);de: 1.47 - 1.56 (1 H,m), 1.87 - 2.	
00 (1H, m), 2.34 - 2.43 (1H, m), 2.48 (1H,	t, J=
1 H, 00 (1 H,m), 2.34 - 2.43 (1 H,m), 2. 48	t, J=
9.16Hz), 2.72 - 2.93 (4H, m), 3.52 - 3.64 (1H, m	
1 H,m 9.16 Hz), 2.72 - 2.93 (4 H,m), 3.52 - 3. 64	
), 3.99 - 4.03 (2H, m), 6.83 (2H, d, J=7.94Hz),	
) 3.99 - 4.03 (2 H,m), 6.83 (2 H,d,J=7.94 Hz),	
6.89 - 6.94 (2H, m), 7.02 - 7.08 (1H, m), 7.21 - 7.42 (9H, m), 8.51 (1H, s). MS m/z: 399 (C ₂₆ H ₂₆ N ₂ O ₂ +H).	
6.89 - 6.94 (2 H,m), 7.02 - 7.08 (1 H,m), 7.21 - 7.42 (9 H,m), 8.51 (1 H,s). MS m/z: 399 (C ₂₆ H ₂₆ N ₂ O ₂ + H).	
(実施例 7) (-) - 3 - フェニル - 3 - [(S) - 1 - (4 - フェニルブチル	
4 - phenyl butyl (S) - 1 - (Working Example 7) (-) - 3 - phenyl - 3 -	

)ピロリジン-3-イル]-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン	
<p>) pyrrolidine - 3 -yl]- 1,3 -di hydro indole - 2 -on</p> <p>実施例 4 に準じて、(-)-3-フェニル-3-[(S)-ピロリジン-3-イル]-1,3-ジヒドロインドール-2-オン (0.28g:1.01mmol)と 4-フェニルブチルトシレート (0.31g:1.00mmol)とを反応させて表題化合物を白色非晶質物質として 0.31g(収率 74%)得た。</p> <p>$[\alpha]_D^{27.6}:-129.5^\circ$ (C=0.80,CHCl₃).</p> <p>¹H-NMR(CDCl₃) δ:1.47-1.64(5H,m), 1.84-1.98(1H,m), 2.20-2.50(4H,m), 2.54-2.60(2H,m), 2.73-2.80(2H,m), 3.49-3.62(1H,m), 6.92(1H,d,J=7.32Hz), 7.02-7.41(13H,m), 8.30(1H,s).</p> <p>MS m/z:411(C₂₈H₃₀N₂O+H).</p> <p>(実施例 8)(-)-3-[(S)-1-[3-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)プロピル]ピロリジン-3-イル]-3-フェニル-1,3-ジヒドロインドール-2-オン塩酸塩 実施例 4 に準じて、(-)-3-フェニル-3-[(S)-ピロリジン-3-イル]-1,3-ジヒドロインドール-2-オン (0.28g:1.01mmol)と 3-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)プロピルトシレート(0.37g:1.00mmol)とを反応させて、シロップ状化合物を 0.37g(収率 67%)得た。</p> <p>¹H-NMR(CDCl₃) σ:1.42-1.52(1H,m), 1.64-1.75(2H,m), 1.84-1.97(1H,m), 2.21-2.54(6H,m), 2.65-2.74(2H,m), 3.14(2H,t,J=8.55Hz),3.47-3.57(1H,m), 4.52(2H,t,J=8.55Hz), 6.66(1H,m,J=7.94Hz), 6.82-6.97(3H,m), 7.07(1H,t,J=7.32Hz), 7.20-7.42(7H,m), 7.91(1H,s).</p> <p>MS m/z:439(C₂₉H₃₀N₂O₂+H).</p> <p>得られたシロップ状化合物を酢酸エチルに溶解し、4 規定塩化水素-酢酸エチル溶液を加えた。</p> <p>反応液を濃縮し、エーテルを加え、析出した結晶性化合物を濾取した。</p> <p>結晶をエーテルで洗浄後、乾燥し表題化合物を白色粉末として 0.32g 得た。</p> <p>融点:113.0-114.5 deg C(分解) $[\alpha]_D^{27.7}:-7.7^\circ$ (C=0.96,CHCl₃).</p> <p>(実施例 9)(-)-3-[(S)-(4-メチルペンテ-3-エニル)ピロリジン-3-イル]-3-フェニル-1,3-ジヒドロインドール-2-オン 実施例 4 に準じて、(-)-3-フェニル-3-[(S)-ピロリジン-3-イル]-1,3-ジヒドロインドール-2-オン(0.17g:0.61mmol)と 4-メチル-3-ペンテ</p>	<p>According to Working Example 4, (-) - 3 -phenyl-3- [(S) -pyrrolidine-3- yl] - 1 and 3 -dihydro indole -2 -on (0.28 g:1.01 mmol) with 4 -phenyl butyl tosylate (0.31 g:1.00 mmol) reacting, 0.31 g (yield 74%) it acquiredwith title compound as white amorphous substance.</p> <p>$[\alpha]_D^{27.6}:-129.5$ deg (C=0.80, CHC l₃).</p> <p>¹H-nmr (CD Cl₃);δ: 1.47 - 1.64 (5 H,m), 1.84 - 1.98 (1 H,m), 2.20 - 2.50 (4 H,m), 2.54 - 2.60 (2 H,m), 2.73 - 2.80 (2 H,m), 3.49 - 3.62 (1 H,m),6.92 (1 H,d,J=7.32 Hz), 7.02 - 7.41 (13 H,m), 8.30 (1 H,s).</p> <p>MS m/z:411 (C₂₈H₃₀N₂O+H).</p> <p>(Working Example 8) (-) - 3 - [(S) - 1 - [3 - (2 and 3 -dihydro benzofuran-5-yl) propyl] pyrrolidine-3- yl] - 3 -phenyl-1, 3- dihydro indole - according to 2 -on acetate Working Example 4, (-) - 3-phenyl-3- [(S) -pyrrolidine-3- yl] - 1 and 3 -dihydro indole - 2 -on (0.28 g:1.01 mmol) with 3 - (2 and 3 -dihydro benzofuran-5-yl) propyl tosylate (0.37 g:1.00 mmol) reacting, 0.37 g (yield 67%) it acquired syrup compound.</p> <p>¹H-nmr (CD Cl₃);σ: 1.42 - 1.52 (1 H,m), 1.64 - 1.75 (2 H,m), 1.84 - 1.97 (1 H,m), 2.21 - 2.54 (6 H,m), 2.65 - 2.74 (2 H,m), 3.14 (2 H,t,J=8.55 Hz), 3.47 -3.57 (1 H,m), 4.52 (2 H,t,J=8.55 Hz), 6.66 (1 H,m,J=7.94 Hz), 6.82 - 6.97 (3 H,m), 7.07 (1 H,t,J=7.32 Hz), 7.20 - 7.42 (7 H,m),7.91 (1 H,s).</p> <p>MS m/z:439 (C₂₉H₃₀N₂O₂+H).</p> <p>syrup compound which it acquires was melted in ethylacetate, 4 rule hydrogen chloride-ethylacetate solution wereadded.</p> <p>reaction mixture was concentrated, crystalline compound which was precipitated including ether, was filtered.</p> <p>After washing, it dried crystal with ether and 0.32 g itacquired with title compound as white powder.</p> <p>melting point:113.0-114.5 deg C (Disassembly) $[\alpha]_D^{27.7}:-7.7$ deg (C=0.96, CHC l₃).</p> <p>(Working Example 9) (-) - 3 - [(S) - (4 -methyl pente-3- enyl) pyrrolidine-3- yl] - 3 -phenyl-1, 3- dihydro indole - according to 2 -on Working Example 4, (-) - 3-phenyl-3- [(S) -pyrrolidine-3- yl] - 1 and 3 -dihydro indole - 2 -on (0.17 g:0.61 mmol) with 4 -methyl-3- pentene -1 - yl tosylate</p>

ン-1-イルトシレート(0.16g:0.60mmol)とを反応させて表題化合物を白色結晶性粉末として0.05g(収率25%)得た。

融点:1445-1465 deg C(分解) [α]_D^{26.1}:-161.9°
(C=0.37,CHCl₃).

the(0.16 g:0.60 mmol) reacting, 0.05 g (yield 25%) it acquired with title compound as white crystalline powder.

melting point:1445-1465 deg C (Disassembly) [α]_D^{26.1}:-161.9 deg (C=0.37, CHCl₃).

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.38-1.51(1H, m), 1.59(3

3 <SP>1</SP>H-nmr (CDCl<SB>3</SB>);de: 1.38 - 1.51 (1 H,m), 1.59

H, s), 1.66(3H, s), 1.85-1.98(1H, m), 2.06-2.14(2H, m), 2.20-2.49(4H, m), 2.69-2.79(2H, m), 3.50-3.62(1H, m), 5.03-5.08(1H, m), 6.93(1H, d, J=7.32Hz), 7.05-7.11(1H, m), 7.21-7.43(7H, m), 8.21(1H, s)。

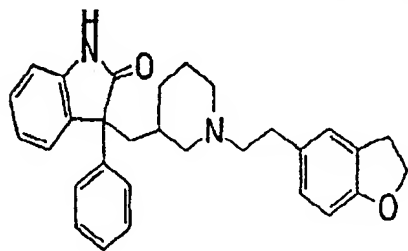
H,s),1.66 (3 H,s), 1.85 - 1.98 (1 H,m), 2.06 - 2.14 (2 H,m), 2.20 - 2.49 (4 H,m), 2.69 - 2.79(2 H,m), 3.50 - 3.62 (1 H,m), 5.03 - 5.08 (1 H,m), 6.93 (1 H,d,J=7.32 Hz), 7.05 - 7.11 (1 H,m), 7.21 -7.43 (7 H,m), 8.21 (1 H,s).

MS m/z:361 (C₂₄H₂₈N₂O+H) 。

MS m/z:361 (C₂₄H₂₈N₂O + H).

(実施例 10)3-[1-[2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)エチル]ピペリジン-3-イルメチル]-3-フェニル-1,3-ジヒドロインドール-2-オン塩酸塩

(Working Example 10) 3 - [1 - [2 - (2 and 3 -dihydro benzofuran-5-yl) ethyl] piperidine-3- yl methyl] - 3 -phenyl-1, 3- dihydro indole - 2 -on acetate



アルゴン気流下、2-オキソ-3-フェニルインドリン(0.42g:2.00mmol)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液に、氷浴冷却下 n-ブチルリチウム-n-ヘキサン溶液(2.5ml:4.00mmol;1.6M 溶液)を2分間かけて滴下し、1時間攪拌した。

N-[2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)エチル]-3-ピペリジニルメチルトシレート(0.83g:2.00mmol)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液を加え、テトラヒドロフラン還流下に15時間攪拌した。

冷却後、反応液に氷-飽和塩化アンモニア水を加えジクロロメタン(50ml,20ml)で抽出した。

ジクロロメタン層を水洗後、無水炭酸ナトリウムで乾燥した。

Under argon stream, 2-oxo-3-phenyl indoline in tetrahydrofuran (10 ml) solution of (0.42 g:2.00 mmol), under ice bath cooling 2 min questions applying n- butyl lithium-n- hexane solution (2.5 ml:4.00 mmol;1.6Msolution), it dripped, 1 hour agitated.

N- [2 - (2 and 3 -dihydro benzofuran-5-yl) ethyl] - 3 -bipyridinyl methyl tosylate including tetrahydrofuran (10 ml) solution of (0.83 g:2.00 mmol), 15 hours it agitated under tetrahydrofuran reflux.

After cooling, in reaction mixture it extracted with dichloromethane (50 ml,20 ml) including ice-saturated ammonium chloride water.

dichloromethane layer after water wash, was dried with anhydrous sodium carbonate.

ジクロロメタンを減圧留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:n-ヘキサン/酢酸エチル=1/3)に付し、先に溶出した薄層クロマトグラフィー(以下「TLC」という。展開溶媒:ジクロロメタン/メタノール=20/1)上部スポット(Rf:0.37)に相当する溶出部を濃縮した。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0.83-0.89(1H,m), 1.34-1.

54(4H,m), 1.72-1.80(1H,m), 1.86-1.93(1H,m), 2.13(1H,dd,J=14.04,4.27Hz), 2.36-2.48(3H,m), 2.61-2.67(1H,m), 2.77(1H,d,J=10.38Hz), 2.90(1H,d,J=9.16Hz), 3.15(2H,t,J=8.55Hz), 4.53(2H,t,J=8.55Hz), 6.67(1H,d,J=7.94Hz), 6.84-6.97(3H,m), 7.05-7.11(1H,m), 7.19-7.38(7H,m), 7.

98(1H,s).

得られた残留物を酢酸エチル(15ml)に溶解し、4規定塩化水素-酢酸エチル(0.4ml)を加え、次いでエーテル(20ml)を加えた。

析出した結晶性物質を濾取し、エーテルで洗浄後、乾燥し、表題化合物の極性の低いジアステレオマーを0.17g(収率 17%)得た。

融点: 136.5-139.0 deg C(分解) MS m/z: 453($\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2+\text{H}$).

続いてTLC 下部スポットに相当する溶出部を濃縮した。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \sigma$: 0.99-1.07(1H,m), 1.43-1.

71(4H,m), 1.86-1.95(1H,m), 2.18(1H,dd,J=13.43,4.88Hz), 2.27-2.58(7H,m), 2.78-2.82(1H,m), 3.17(2H,t,J=8.54Hz), 4.54(2H,t,J=8.54Hz), 6.68(1H,d,J=8.55Hz), 6.83(1H,d,J=8.55Hz), 6.88-6.95(2H,m), 7.07-7.13(1H,m), 7.21-7.47(7H,m), 7.97(1H,s).

上記同様の操作により、表題化合物の極性の高いジアステレオマーを白色結晶性粉末として0.22g(収率 23%)得た。

融点: 214.0-218.0 deg C(分解) MS m/z: 453($\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2+\text{H}$).

(実施例 11)(-)-3-[(S)-1-[2-(4-クロロフェニル)エチル]ピロリジン-3-イル]-3-フェニル-1,3-ジヒドロインドール-2-オン 実施例 4 に準じて、(-)-3-フェニル-3-[(S)-ピロリジン-3-イル]-1,3-ジヒドロインドール-2-オン(0.26g:0.94mmol)、2-(4-クロロフェニル)エチルトシレート(0.29g:0.93mmol)より、表題化合物を結晶性粉末として0.19g(収率 50%)得た。

vacuum distillation doing dichloromethane, residue which it acquires it attached on silica gel column chromatography (eluting liquid: n- hexane/ethylacetate=1/3), it concentrated extracted part which is suitable to thin layer chromatography (Below "TLC " with you say. developing solvent: dichloromethane/methanol=20/1) upper part spot (Rf:0.37) which is liquated first.

<sup>1H-nmr (CD Cl₃);de: 0.83 - 0.89 (1 H,m), 1.34 - 1.

54 (4 H,m), 1.72 - 1.80 (1 H,m), 1.86 - 1.93 (1 H,m), 2.13 (1 H,dd,J=14.04,4.27 Hz), 2.36 - 2.48 (3 H,m), 2.61 -2.67 (1 H,m), 2.77 (1 H,d,J=10.38 Hz), 2.90 (1 H,d,J=9.16 Hz), 3.15 (2 H,t,J=8.55 Hz), 4.53 (2 H,t,J=8.55 Hz), 6.67 (1 H,d,J=7.94 Hz), 6.84 - 6.97 (3 H,m),7.05 - 7.11 (1 H,m), 7.19 - 7.38 (7 H,m), 7.

98 (1 H,s).

residue which it acquires was melted in ethylacetate (15 ml), ether (20 ml)was added next including 4 rule hydrogen chloride-ethylacetate (0.4 ml).

It filtered crystalline substance which it precipitated, after washing, dried with ether, 0.17 g (yield 17%) it acquired diastereomer where polarity of the title compound is low.

melting point:136.5-139.0 deg C (Disassembly) MS m/z:453 ($\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2+\text{H}$).

Consequently extracted part which is suitable to TLCbottom spot wasconcentrated.

<sup>1H-nmr (CD Cl₃);si: 0.99 - 1.07 (1 H,m), 1.43 - 1.

71 (4 H,m), 1.86 - 1.95 (1 H,m), 2.18 (1 H,dd,J=13.43,4.88 Hz), 2.27 - 2.58 (7 H,m), 2.78 - 2.82 (1 H,m), 3.17(2 H,t,J=8.54 Hz), 4.54 (2 H,t,J=8.54 Hz), 6.68 (1 H,d,J=8.55 Hz), 6.83 (1 H,d,J=8.55 Hz), 6.88 - 6.95 (2 H,m), 7.07 - 7.13 (1 H,m), 7.21 -7.47 (7 H,m), 7.97 (1 H,s).

With above-mentioned similar operation, diastereomer where polarity of title compound is high is designated as white crystalline powder. 0.22 g (yield 23%) itacquired.

melting point:214.0-218.0 deg C (Disassembly) MS m/z:453 ($\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2+\text{H}$).

0.19 g (yield 50%) it acquired (Working Example 11) (-) - 3 - [(S) - 1 - [2 - (4 -chlorophenyl) ethyl] pyrrolidine-3- yl] - 3 -phenyl-1, 3- dihydro indole -according to 2 -on Working Example 4, (-) - 3 -phenyl-3- [(S) -pyrrolidine-3- yl] - 1 and 3 -dihydro indole -2 -on (0.26 g:0.94 mmol), 2 - (4 -chlorophenyl) ethyl tosylate (0.29 g:0.93 mmol) from, with title compound as crystalline powder.

融点: 133.5–134.5°C
melting point: 133.5 - 134.5 °C
$[\alpha]_{D27.3}:-143.4^{\circ}$ (C=0.93, CH ₂ Cl ₂).
$[\alpha]_{D27.3}:-143.4^{\circ}$ (C=0.93, CH ₂ Cl ₂).
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.34–1.54 (1H, m), 1.80–1.85 (1H, m).
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.34 - 1.54 (1 H, m), 1.80 - 1.85 (1 H, m).
98 (1H, m), 2.22–2.78 (8H, m), 3.38–3.70 (1H, m).
¹ H, 98 (1 H, m), 2.22 - 2.78 (8 H, m), 3.38 - 3.70 (1 H, m).
m), 6.92 (1H, d, J=7.32 Hz), 6.96–7.14 (3H, m).
m), 6.92 (1 H, d, J=7.32 Hz), 6.96 - 7.14 (3 H, m).
, 7.16–7.50 (9H, m), 7.66–7.94 (1H, brs).
7.16 - 7.50 (9 H, m) 7.66 - 7.94 (1 H, brs).
MS m/z: 417 (C ₂₆ H ₂₅ ClN ₂ O + H).
MS m/z: 417 (C ₂₆ H ₂₅ ClN ₂ O + H).
(実施例12)(-) - 3 - [(S) - 1 - [2 - (4 - メトキシフェニル)エチル]ピロリジン - 3 - イル] - 3 - フェニル - 1, 3 - ジヒドロインドール - 2 - オン
2 - (4 - methoxyphenyl) ethyl (S) - 1 - (Working Example 12) (-) - 3 - [(S) - 1 - [2 - (4 - methoxyphenyl) ethyl]pyrrolidine - 3 - yl] - 3 - phenyl - 1,3 - dihydro indole - 2 - on
jp8 jp11]pyrrolidine - 3 - yl] - 3 - phenyl - 1,3 - dihydro indole - 2 - on
2 - オン
2 - on
実施例4に準じて、(-) - 3 - フェニル - 3 - [(S) - ピロリジン - 3 - イル] - 1, 3 - ジヒドロインドール - 2 - オン (0.28g: 101mmol)
(S) - pyrrolidine - 3 - According to Working Example 4, (-) - 3 - phenyl - 3 - [(S) - 1 - [2 - (4 - methoxyphenyl) ethyl]pyrrolidine - 3 - yl] - 1,3 - dihydro indole - 2 - on (0.28 g: 101 mmol)
0.28 g: 101 mmol yl] - 1,3 - dihydro indole - 2 - on

), 2-(4-メトキシフェニル)エチルトシレート(0.31g; 1.00mm)
31 g; 1.00 mm) 2 - (4 -methoxyphenyl) ethyl tosylate
ol)より、表題化合物を結晶性粉末として0.17g(収率41%)得た。
0.17 g (yield 41 %) it acquired from ol), with title compound as the joining item characteristic powder.
融点: 1350-136.5°C
melting point: 1350 - 136.5 °C
[α] _D 28.0: -148.5° (C=0.96, CH ₂ Cl ₂).
[α] _D 28.0: -148.5 deg (C=0.96, CH ₂ Cl ₂).
¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.32-1.54 (1H, m), 1.80-1.98 (1H, m), 2.18-2.52 (8H, m), 3.38-3.64 (1H, m), 3.77 (3H, s), 6.80 (2H, d, J=S)
¹ H, 98 (1 H, m), 2.18 - 2.52 (8 H, m), 3.38 - 3.64 (1 H, m), 3.77 (3 H, s), 6.80 (2 H, d, J=S)
2 H, d, J=S m), 3.77 (3 H, s) 6.80 (2 H, d, J=7.94 Hz), 6.94-7.12 (3 H, m), 7.14-7.48 (7 H, m), 7.90 (1 H, s).
55 Hz), 6.92 (1 H, d, J=7.94 Hz), 6.94-7.12 (3 H, m), 7.14-7.48 (7 H, m), 7.90 (1 H, s).
MS m/z: 413 (C ₂₇ H ₂₈ N ₂ O ₂ +H).
MS m/z: 413 (C ₂₇ H ₂₈ N ₂ O ₂ +H).
(実施例13)(-)-3-[(S)-1-[2-(4-メチルフェニル)エチル]ピロリジン-3-イル]-3-フェニル-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
2-(4-methylphenyl)ethylpyrrolidine-3-yl]-3-phenyl-1,3-dihydroindole-2-one
jp11]pyrrolidine-3-yl]-3-phenyl-1,3-dihydroindole-2-one
実施例4に準じて、(-)-3-フェニル-3-[(S)-ピロリジン-3-イル]-3-フェニル-1,3-ジヒドロインドール-2-オン

(S) -pyrrolidine - 3 - According to Working Example 4, (-) - 3 -phenyl - 3 -
イル]-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン(0.28g:101mmol
0.28 g:101 mmol yl]- 1,3 -di hydro indole - 2 -on
), 2-(4-メチルフェニル)エチルトシレート(0.30g:1.05mmo
0.30 g:1.05 mm o) 2 - (4 -methylphenyl) ethyl tosylate
l)より、表題化合物を結晶性粉末として0.21g(収率52%)得た。
0.21 g (yield 52 %) it acquired from l), with title compound as crystalline powder.
融点: 138.0-139.5°C
melting point:138.0 - 139.5 °
[α]D26.8: -154.7° (C=0.94, CH ₂ Cl ₂).
[α]D26.8:- 154.7 deg (C=0.94,CH ₂ Cl ₂).
¹ H-NMR(CDCl ₃) δ : 1.32-1.52(1H, m), 1.76-1.
<SP>1</SP>H-nmr (CDCl<SB>3</SB>);de: 1.32 - 1.52 (1 H,m), 1.76 - 1.
98(1H, m), 2.10-2.85(11H, m), 3.36-3.70(1H
1 H 98 (1 H,m), 2.10 - 2.85 (11 H,m), 3.36 - 3. 70
, m), 6.92(1H, d, J=7.94Hz), 6.94-7.16(5H, m
5 H,m m),6.92 (1 H,d,J=7.94 Hz), 6.94 - 7. 16
), 7.18-7.48(7H, m), 7.99(1H, s)。
) 7.18 - 7.48 (7 H,m), 7.99 (1 H,s).
MS m/z: 397 (C ₂₇ H ₂₈ N ₂ O+H)。
MS m/z:397 (C ₂₇ H ₂₈ N ₂ O + H).
(実施例14)(-) -3-(4-クロロ)フェニル-3-[(S)-1-[2
2 (S) - 1 -(Working Example 14) (-) - 3 - (4 -chloro) phenyl - 3 -
-(2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)エチル]ピロリジン-3-イル

- (2 and 3 -di hydro benzofuran - 5 -yl) ethyl]pyrrolidine - 3 -yl		
]-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン		
]-1 and 3 -di hydro indole - 2 -on		
実施例4に準じて、(-)-3-(4-クロロフェニル)-3-[(S)-ピ		
(S) - ピ According to Working Example 4, (-) - 3 - (4 -chloro phenyl) - 3 -		
ロリジン-3-イル]-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン(0.32g: 1		
0.32 g:1 Ro lysine - 3 -yl]- 1,3 -di hydro indole - 2 -on		
.00mmol)、2-(2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)エチルト		
. 00 mmol)、2 - (2 and 3 -di hydro benzofuran - 5 -yl) ethyl To		
シレート(0.35g: 1.10mmol)より、表題化		
Ti rate (0.35 g:1.10 mmol) from, title conversion		
化合物を白色結晶性粉末として 0.25g(収率 53%) 得た。		
融点:181.0-183.0 deg C [α] _D ^{26.4} :-152.8° (C=0.92,CH ₂ Cl ₂).		
¹ H-NMR(CDCl ₃) δ:1.28-1.46(1H,m), 1.76-1.96(1H,m), 2.20-2.78(8H,m), 3.15(2H,t,J=8.55Hz), 3.34-3.56(1H,m), 4.53(2H,t,J=8.55Hz), 6.67(1H,d,J=7.94Hz), 6.80-7.00(3H,m), 7.02-7.12(1H,m), 7.16-7.46(6H,m), 7.		
0.25 g (yield 53%) it acquired with compound as white crystalline powder.		
melting point:181.0-183.0 deg C [α] _D ^{26.4} :-152.8 deg (C=0.92,CH ₂ Cl ₂).		
<sup>1H-nmr (CD Cl ₃);de: 1.28 - 1.46 (1 H,m), 1.76 - 1.96 (1 H,m), 2.20 - 2.78 (8 H,m), 3.15 (2 H,t,J=8.55 Hz), 3.34 - 3.56 (1 H,m), 4.53 (2 H,t,J=8.55 Hz), 6.67 (1 H,d,J=7.94 Hz), 6.80- 7.00 (3 H,m), 7.02 - 7.12 (1 H,m), 7.16 - 7.46 (6 H,m), 7.		
70-7.96(1H, brs)。		
70 - 7.96 (1 H,brs).		
MS m/z: 459 (C ₂₈ H ₂₇ ClN ₂ O ₂ + H)。		
MS m/z:459 (C ₂₈ H ₂₇ ClN ₂ O ₂ + H).		
(実施例15)(-)-3-[(S)-1-[2-(4-ニトロフェニル)エチ		
2 - (4 -nitrophenyl) エ jp8 (S) - 1 -(Working Example 15) (-) - 3 -		
ル]ピロリジン-3-イル]-3-フェニル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン 実施例4に準じて、(-)-3-フェニル-3-[(S)-ピロリジン-3-		

(S) -pyrrolidine - 3 - According to jp11]pyrrolidine - 3 -yl]- 3 - phenyl - 1,3 -di hydro indole - 2 -on Working Example 4, (-) - 3 -phenyl - 3 -		
イル]-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン(0.42g:1.50mmo		l
0.42 g:1.50 mm o yl]- 1,3 -di hydro indole - 2 -on		l
), 2-(4-ニトロフェニル)エチルトシレート(0.7	2 g : 2.25 mmo	
0.7) 2-(4 -nitrophenyl) ethyl tosylate	2 g:2.25 mm o	
l)より、表題化合物を結晶性粉末として0.30g(収率47%)得た。融点:195.5-197.0°C [α]D27.1:-142.1° (C=1.04, CH ₂ Cl ₂)。1H-NMR(CDCI ₃) δ :1.31-1.54(1H, m), 1.80-1.		
0.30 g (yield 47 %) it acquired from l), with title compound as crystalline powder. melting point:195.5 - 197.0 °C [α]D27.1:- 142.1 deg (C=1.04,CH ₂ Cl ₂). <SP>1</SP>H-nmr (CDCl<SB>3</SB>); δ : 1.31 - 1.54 (1 H,m), 1.80 - 1.		
98(1H, m), 2.22-2.89(8H, m), 3.41-364(1H,		
1 H, 98 (1 H,m), 2.22 - 2.89 (8 H,m), 3.41 - 364		
m), 6.91(1H, d, J=7.32Hz), 7.00-	7.06 (1 H, m)	
m),6.91 (1 H,d,J=7.32 Hz), 7.00 -	7.06 (1 H,m)	
, 7.13-7.47(9H, m), 8.11(2H, dd, J=6.71, 1.83Hz), 8.45(1H, s)。		
7.13 - 7.47 (9 H,m) 8.11 (2 H,dd,J=6.71,1.83 Hz), 8.45 (1 H,s).		
MS m/z: 4.28 (C ₂₆ H ₂₅ N ₃ O ₃ +H)。		
MS m/z:4.28 (C ₂₆ H ₂₅ N ₃ O<SB>3</SB> + H).		

(実施例 16)(-)-3-[(S)-1-[2-(4-アミノフェニル)エチル]ピロリジン-3-イル]-3-フェニル-1,3-ジヒドロインドール-2-オン 実施例 15 で得た (-)-3-[(S)-1-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]ピロリジン-3-イル]-3-フェニル-1,3-ジヒドロインドール-2-オン(0.38g:0.89mmol)を 10%パラジウム炭素(0.02g)、1 規定塩酸(1.8ml)存在下、エタノール(10ml)溶媒中、水素を添加しながら室温で 3 時間撹拌した。

10%パラジウム活性炭を濾別し、エタノールで洗浄後、濾液を減圧下濃縮した。

濃縮物に酢酸エチルを加え、析出した結晶性物質を濾取し、酢酸エチルで洗浄後、乾燥し、表

(Working Example 16) (-) - 3 - [(S) - 1 - [2 - (4 -amino phenyl) ethyl] pyrrolidine-3- yl] - 3 -phenyl-1, 3- dihydro indole - with 2 -on Working Example 15 it acquired (-) -3 - [(S) - 1 - [2 - (4 -nitrophenyl) ethyl] pyrrolidine-3- yl] - 3 -phenyl-1, 3- dihydro indole - 2 -on while 10% palladium-carbon (0.02 g), under 1 normal hydrochloric acid (1.8 ml) existing and in ethanol (10 ml) solvent, adding hydrogen, 3 hours it agitated (0.38 g:0.89 mmol) under room temperature.

10% palladium activated carbon was filtered, after washing, filtrate under vacuum was concentrated with ethanol.

It filtered crystalline substance which was precipitated including ethylacetate, in concentrate, after washing, dried

題化合物の塩酸塩を 0.39g 得た。

塩酸塩に 15%水酸化ナトリウムを加え、クロロホルムで抽出した。

無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧下濃縮した。

濃縮物に酢酸エチルを加え、析出した結晶性物質を濾取し、酢酸エチルで洗浄後、乾燥し、表題化合物を 0.22g(収率 63%)得た。

with ethylacetate, 0.39 g acquired acetate of title compound.

In acetate it extracted with chloroform including 15% sodium hydroxide.

It dried with anhydrous sodium sulfate, after filtering and under vacuum concentrated.

It filtered crystalline substance which was precipitated including ethylacetate, in concentrate, after washing, dried with ethylacetate, 0.22 g (yield 63%) acquired title compound.

融点: 2200-221.0°C	
melting point: 2200 - 221.0 °C	
[α] _D 30.6: -147.5° (C=0.24, CHCl ₃).	
[α] _D 30.6: -147.5 deg (C=0.24, CHCl ₃).	
¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.34-1.54 (1H, m), 1.80-2.	
¹ H-nmr (CDCl ₃); δ: 1.34 - 1.54 (1 H, m), 1.80 - 2.	
02 (1H, m), 2.18-2.82 (8H, m), 3.30-3.7	O (3H,
02 (1 H, m), 2.18 - 2.82 (8 H, m), 3.30 - 3.7	3 H, 0
m), 6.50-6.68 (2H, m), 6.84-7.02 (3H, m), 7.0	
m), 6.50 - 6.68 (2 H, m), 6.84 - 7.02 (3 H, m), 7.0	
3-7.14 (1H, m), 7.20-7.54 (7H, m), 7.74). MS m/z: 398 (C ₂₆ H ₂₇ N ₃ O + H).	(1H, s
3 - 7.14 (1 H, m), 7.20 - 7.54 (7 H, m), 7.74). MS m/z: 398 (C ₂₆ H ₂₇ N ₃ O + H).	1 H, s
(実施例17) (-)-3-[(S)-1-[2-(4-ジメチルアミノフェニ	
4-di methyl amino フェニ 2-(S)-1-(Working Example 17) (-)-3-	
ル)エチル]ピロリジン-3-イル]-3-フェニル-1,3-ジヒ	ドロインド
ethylpyrrolidine-3-yl]-3-phenyl-1,3-di	ドロインド
ール-2-オン	
- 1,3-diethylpyrrolidine-3-yl]-3-phenyl-1,3-	

実施例16で得られた(-)-3-[(S)-1-[2-(4-アミノフェニル)エチル]ピロリジン-3-イル]-3-フェニル-1,3-

With Working Example 16 it acquired (-)-3-[(S)-1-[2-(4-amino phenyl) ethyl] pyrrolidine-3-yl]-3-phenyl-1,3-

ジヒドロインドール-2-オン(0.22g:0.56mmol)、ホルマリン(0.3ml)、10%パラジウム活性炭(0.05g)、1規定塩酸(1.1ml)存在下、メタノール(10ml)溶媒中、水素気流下室温で1時間撹拌した。

10%パラジウム活性炭を濾別し、メタノールで洗浄後、濾液を減圧下濃縮した。

濃縮物に酢酸エチルを加え、析出した結晶性物質を濾取し、酢酸エチルで洗浄、乾燥後、表題化合物の塩酸塩を0.26g得た。

塩酸塩に15%水酸化ナトリウムを加え、クロロホルムで抽出した。

無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧下濃縮した。

濃縮物にイソプロピルエーテルを加え、析出した結晶性物質を濾取し、イソプロピルエーテルで洗浄、乾燥後、表題化合物を0.09g(収率36%)得た。

融点: 173.5-175.0 deg C [α]_D^{28.3}: -144.2° (C=0.59, CH₂Cl₂).

dihydro indole - 2-on (0.22 g:0.56 mmol), formalin (0.3 ml), 10% palladium activated carbon (0.05 g), 1 hour it agitated with the room temperature under 1 normal hydrochloric acid (1.1 ml) existing, in methanol (10 ml) solvent and under hydrogen stream.

10% palladium activated carbon was filtered, after washing, filtrate under vacuum was concentrated with methanol.

It filtered crystalline substance which was precipitated including ethylacetate, in concentrate, washed with ethylacetate, after drying, 0.26 g acquired acetate of title compound.

In acetate it extracted with chloroform including 15% sodium hydroxide.

It dried with anhydrous sodium sulfate, after filtering and under vacuum concentrated.

It filtered crystalline substance which was precipitated including isopropyl ether, in concentrate, washed with isopropyl ether, after drying, 0.09 g (yield 36%) acquired title compound.

melting point: 173.5-175.0 deg C [α]_D^{28.3}: -144.2 deg (C=0.59, CH₂Cl₂).

1H-NMR(CDCl3) δ : 1.34-1.54(1H, m), 1.80-2.			
<SP>1</SP>H-nmr (CDCl<SB>3</SB>);de: 1.34 - 1.54 (1 H,m), 1.80 - 2.			
02(1H, m), 2.18-2.84(8H	, m), 2.89(6H,		s), 3.
8 H 02 (1 H,m), 2.18 - 2. 84	6 H, m),2.89		s),3.
38-3.70(1H, m), 6.66(2H	, d,	J = 916 H z)	, 6.91
2 H 38 - 3.70 (1 H,m), 6. 66	d,	J=916 Hz)	6.91
(1H, d, J=7.94Hz), 6.94-.48(7H, m), 7.94(1H, s)。MS m/z:426 (C28H31N3O+H)。	7.12(3H, m), 7.16-7。		
(1 H,d,J=7.94 Hz) 6.94 -. 48 (7 H,m), 7.94 (1 H,s)。MS m/z:426 (C28H 31 N3O + H)。	7.12 (3 H,m) 7.16 - 7.		
(実施例18)(-) - 3 - [(S) - 1 -	[3 - (4 -メトキシフェニル) プ		
(S) - 1 - (Working Example 18) (-) - 3 -	3 - (4 -methoxyphenyl) プ		
ロピル]ピロリジン-3-イル]-3-フェニル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン	実施例4に準じて、(-)-3-フェニル-3-[(S)-ピロリジン-3-		

(S) -pyrrolidine - 3 - According to Ro pill]pyrrolidine - 3 -yl]- 3 - phenyl - 1,3 -di hydro indole - 2 -on Working Example 4, (-) - 3 -phenyl - 3 -			
イル]- 1, 3-ジヒドロインドール-2-オン(0.28g:101mmol			
0.28 g:101 mmol yl]- 1,3 -di hydro indole - 2 -on			
)、3-(4-メトキシフェニル)プロピル		トシレ	ート(O
) 3 - (4 -methoxyphenyl) propyl		jp7 シ レ	0 - jp7

32g:1.00mmol)より、表題化合物を油状物質として0.41g(収率 97%)得た。

$[\alpha]_D^{26.4}:-132.0^\circ$ (C=0.93,CH₂Cl₂).

¹H-NMR(CDCl₃) δ :1.32-1.51(1H,m), 1.56-1.

78(2H,m), 1.78-2.00(1H,m), 2.12-2.82(8H,m),
3.38-3.64(1H,m), 3.77(3H,s),
6.79(2H,d,J=8.55Hz), 6.92(1H,d,J=7.32Hz),
6.93-7.15(3H,m), 7.16-7.53(7H,m),
8.14-8.61(1H,brs)。

MS m/z:427(C₂₈H₃₀N₂O₂+H)。

(実施例 19)(+)-3-[(S)-1-[2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)エチル]ピロリジン-3-イル]-3-(2-ピリジル)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン 実施例 4 に準じて、(+)-3-(2-ピリジル)-3-[(S)-ピロリジン-3-イル]-1,3-ジヒドロインドール-2-オン (0.11g:0.40mmol)、2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)エチルトシレート(0.13g:0.40mmol)より、表題化合物を非晶質物質として 0.09g(収率 52%)得た。

$[\alpha]_D^{26.2}:+35.6^\circ$ (C=0.62,CH₂Cl₂).

¹H-NMR(CDCl₃) δ :1.71-2.16(2H,m), 2.20-2.

93(8H,m), 3.13(2H,t,J=8.55Hz), 3.57-3.84(1H,m),
4.51(2H,t,J=8.55Hz), 6.65(1H,d,J=7.94Hz),
6.73-7.07(4H,m), 7.08-7.30(2H,m),
7.31-7.49(2H,m), 7.55-7.71(1H,m), 8.

19-8.55(1H,brs), 8.57-8.70(1H,m)。

MS m/z:426(C₂₇H₂₇N₃O₂+H)。

(実施例 20)(-)-3-(S)-1-[2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)エチル]ピロリジン-3-イル]-3-(2-ピリジル)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン 実施例 4 に準じて、(-)-3-(2-ピリジル)-3-[(S)-ピロリジン-3-イル]-1,3-ジヒドロインドール-2-オン (0.15g:0.54mmol)、2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)エチルトシレート(0.17g:0.54mmol)より、表題化合物を非晶質物質として 0.11g(収率

0.41 g (yield 97%) it acquired from 32 g:1.00 mmol), with title compound as oil.

$[\alpha]_D^{26.4}:-132.0^\circ$ (C=0.93,CH₂Cl₂).

¹H-nmr (CD Cl₃); δ : 1.32 - 1.51 (1 H,m), 1.56 - 1.

78 (2 H,m), 1.78 - 2.00 (1 H,m), 2.12 - 2.82 (8 H,m), 3.38 - 3.64 (1 H,m), 3.77 (3 H,s), 6.79(2 H,d,J=8.55 Hz), 6.92 (1 H,d,J=7.32 Hz), 6.93 - 7.15 (3 H,m), 7.16 - 7.53 (7 H,m), 8.14 - 8.61 (1 H,brs).

MS m/z:427 (C₂₈H₃₀N₂O₂+H).

0.09 g (yield 52%) it acquired (Working Example 19) (+) - 3 - [(S) - 1 - [2 - (2 and 3 -dihydro benzofuran-5-yl) ethyl] pyrrolidine-3- yl] - 3 - (2 -pyridyl) - 1 and 3 -dihydro theindole - according to 2 -on Working Example 4, (+) - 3 - (2 -pyridyl) - 3 - [(S) -pyrrolidine-3- yl] - 1 and 3 -dihydro indole - 2 -on (0.11 g:0.40 mmol), 2 - (2 and 3 -dihydro benzofuran-5-yl) ethyl tosylate (0.13 g:0.40 mmol) from, with title compound as amorphous substance.

$[\alpha]_D^{26.2}:+35.6^\circ$ (C=0.62,CH₂Cl₂).

¹H-nmr (CD Cl₃); δ : 1.71 - 2.16 (2 H,m), 2.20 - 2.

93 (8 H,m), 3.13 (2 H,t,J=8.55 Hz), 3.57 - 3.84 (1 H,m), 4.51 (2 H,t,J=8.55 Hz), 6.65 (1 H,d,J=7.94 Hz), 6.73 - 7.07 (4 H,m), 7.08 - 7.30 (2 H,m), 7.31 - 7.49 (2 H,m), 7.55 - 7.71 (1 H,m), 8.

19 - 8.55 (1 H,brs), 8.57 - 8.70 (1 H,m).

MS m/z:426 (C₂₇H₂₇N₃O₂+H).

0.11 g (yield 47%) it acquired (Working Example 20) (-) - 3 - (S) - 1 - [2 - (2 and 3 -dihydro benzofuran-5-yl) ethyl] pyrrolidine-3- yl]-3- (2 -pyridyl) - 1 and 3 -dihydro indole - according to 2 -on Working Example 4, (-) - 3 - (2 -pyridyl) - 3 - [(S) -pyrrolidine-3- yl] - 1 and 3 -dihydro indole - 2 -on (0.15 g:0.54 mmol), 2 - (2 and 3 -dihydro benzofuran-5-yl) ethyl tosylate (0.17 g:0.54 mmol) from, with title compound as amorphous substance.

47%)得た。

$[\alpha]_D^{28.6}:-70.5^\circ$ (C=1.08, CH₂Cl₂)。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.43-1.66(1H,m), 1.75-1.

98(1H,m), 2.12-2.92(8H,m),
3.12(2H,t,J=8.55Hz), 3.26-3.87(1H,m),
4.51(2H,t,J=8.55Hz), 6.48-6.75(1H,m),
6.77-7.08(4H,m), 7.09-7.27(2H,m),
7.29-7.47(2H,m), 7.60(1H,dd,J=7.94,7.32Hz),
8.34-8.67(2H,m)。

MS m/z:426(C₂₇H₂₇N₃O₂+H)。

(実施例 21)(-)-3-[(S)-1-[(3-オキシ-3-フェニル)プロピル]ピロリジン-3-イル]-3-フェニル-1,3-ジヒドロインドール-2-オン 実施例 5 に準じて、(-)-3-フェニル-3-[(S)-ピロリジン-3-イル]-1,3-ジヒドロインドール-2-オン(0.28g:101mmol)、ベータクロロプロピオフェノン(0.20g:1.2mmol)より、表題化合物を油状物として 0.03g(収率 7%)得た。

$[\alpha]_D^{25.6}:-104.3^\circ$ (C=0.50, CHCl₃)。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.50-1.62(1H,m), 1.90-2.

04(1H,m), 2.40-2.54(2H,m), 2.84-3.03(4H,m),
3.17-3.23(2H,m), 3.55-3.68(1H,m),
6.95(1H,d,J=7.32Hz), 7.06(1H,d,J=7.32Hz),
7.24-7.58(10H,m), 7.91(2H,d,J=7.32Hz),
8.63(1H,s)。

MS m/z:411(C₂₇H₂₆N₂O₂+H)。

(実施例 22)(-)-3-[(S)-1-[2-(4-メトキシフェノキシ)エチル]ピロリジン-3-イル]-3-フェニル-1,3-ジヒドロインドール-2-オン 実施例 4 に準じて、(-)-3-フェニル-3-[(S)-ピロリジン-3-イル]-1,3-ジヒドロインドール-2-オン(0.28g:1.01mmol)、2-(4-メトキシフェノキシ)エチル トシレート(0.33g:1.0mmol)より、表題化合物を白色結晶性物質として 0.26g(収率 60%)得た。

融点:147.8-149.3 deg C $[\alpha]_D^{26.1}:-131.7^\circ$ (C=0.61, CHCl₃)。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.41-1.53(1H,m), 1.86-1.

99(1H,m), 2.35(1H,dd,J=15.26,8.55Hz), 2.

48(1H,t,J=9.16Hz), 2.67-2.88(4H,m),
3.53-3.62(1H,m), 3.75(3H,s),
3.94(1H,d,J=6.10Hz), 3.96(1H,d,J=5.49Hz),
6.75-6.82(4H,m), 6.92(1H,d,J=7.94Hz),
7.06(1H,t,J=7.32Hz), 7.21-7.42(7H,m),
7.88(1H,s)。

MS m/z:429(C₂₇H₂₈N₂O₃+H)。

as amorphous substance.

$[\alpha]_D^{28.6}:-70.5^\circ$ deg (C=1.08, CH₂Cl₂)。

<sup>1H-nmr (CD Cl₃);de: 1.43 - 1.66 (1 H,m), 1.75 - 1.

98 (1 H,m), 2.12 - 2.92 (8 H,m), 3.12 (2 H,t,J=8.55 Hz),
3.26 - 3.87 (1 H,m), 4.51 (2 H,t,J=8.55 Hz), 6.48 - 6.75(1
H,m), 6.77 - 7.08 (4 H,m), 7.09 - 7.27 (2 H,m), 7.29 - 7.47 (2
H,m), 7.60 (1 H,dd,J=7.94,7.32 Hz), 8.34 - 8.67 (2 H,m)。

MS m/z:426 (C₂₇H₂₇N₃O₂+H)。

0.03 g (yield 7%) it acquired (Working Example 2 1) (-) - 3 -
[(S) - 1 - [(3 -oxo-3- phenyl) propyl] pyrrolidine-3- yl] - 3
-phenyl-1, 3- dihydro indole -according to 2 -on Working
Example 5, (-) - 3 -phenyl-3- [(S) -pyrrolidine-3- yl] - 1 and
3 -dihydro indole -2 -on (0.28 g:101 mmol), beta chloro
propiophenone (0.20 g:1.2 mmol) from, with title compound
as oil.

$[\alpha]_D^{25.6}:-104.3^\circ$ deg (C=0.50, CHCl₃)。

<sup>1H-nmr (CD Cl₃);de: 1.50 - 1.62 (1 H,m), 1.90 - 2.

04 (1 H,m), 2.40 - 2.54 (2 H,m), 2.84 - 3.03 (4 H,m), 3.17 -
3.23 (2 H,m), 3.55 - 3.68 (1 H,m), 6.95 (1 H,d,J=7.32 Hz),
7.06 (1 H,d,J=7.32 Hz), 7.24 - 7.58 (10 H,m), 7.91 (2
H,d,J=7.32 Hz), 8.63 (1 H,s)。

MS m/z:411 (C₂₇H₂₆N₂O₂+H)。

0.26 g (yield 60%) it acquired (Working Example 2 2) (-) - 3 -
[(S) - 1 - [2 - (4 -methoxy phenoxy) ethyl] pyrrolidine-3-
yl] - 3 -phenyl-1, 3- dihydro indole -according to 2 -on
Working Example 4, (-) - 3 -phenyl-3- [(S) -pyrrolidine-3-
yl] - 1 and 3 -dihydro indole -2 -on (0.28 g:1.01 mmol), 2 -
(4 -methoxy phenoxy) ethyl tosylate (0.33 g:1.0 mmol)
from, with title compound as white crystalline substance.

melting point:147.8-149.3 deg C $[\alpha]_D^{26.1}:-131.7^\circ$ deg
(C=0.61, CHCl₃)。

<sup>1H-nmr (CD Cl₃);de: 1.41 - 1.53 (1 H,m), 1.86 - 1.

99 (1 H,m), 2.35 (1 H,dd,J=15.26,8.55 Hz), 2.

48 (1 H,t,J=9.16 Hz), 2.67 - 2.88 (4 H,m), 3.53 - 3.62 (1
H,m), 3.75 (3 H,s), 3.94 (1 H,d,J=6.10 Hz), 3.96 (1
H,d,J=5.49 Hz), 6.75- 6.82 (4 H,m), 6.92 (1 H,d,J=7.94 Hz),
7.06 (1 H,t,J=7.32 Hz), 7.21 - 7.42 (7 H,m), 7.88 (1 H,s)。

MS m/z:429 (C₂₇H₂₈N₂O₃+H)。

(実施例 23)(-)-3-[(S)-1-[2-(4-メチルフェノキシ)エチル]ピロリジン-3-イル]-3-フェニル-1,3-ジヒドロインドール-2-オン 実施例 4 に準じて、(-)-3-フェニル-3-[(S)-ピロリジン-3-イル]-1,3-ジヒドロインドール-2-オン(0.28g:1.01mmol)、2-(4-メチルフェノキシ)エチルトシレート(0.31g:1.0mmol)より、表題化合物を白色結晶性物質として 0.22g(収率 54%)得た。

融点: 157.5-159.0 deg C [α]_D^{27.0}: -139.0° (C=0.62, CHCl₃).

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.41-1.53(1H,m), 1.86-1.

99(1H,m), 2.27(3H,s),
2.35(1H,dd,J=15.26,8.55Hz), 2.42-2.49(1H,m),
2.68-2.89(4H,m), 3.53-3.59(1H,m),
3.95-3.99(2H,m), 6.

73(2H,d,J=8.55Hz),
6.92(1H,d,J=7.94Hz), 7.02-7.08(3H,m),
7.21-7.42(7H,m), 8.08(1H,s).

MS m/z: 413(C₂₇H₂₈N₂O₂+H).

(実施例 24)(+)-3-ベンジル-3-[(S)-1-[2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)エチル]ピロリジン-3-イル]-1,3-ジヒドロインドール-2-オン 実施例 4 に準じて、(+)-3-ベンジル-3-[(S)-ピロリジン-3-イル]-1,3-ジヒドロインドール-2-オン(0.05g:0.18mmol)、2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)エチルトシレート(0.06g:0.2mmol)より、表題化合物を結晶性粉末として 0.05g(収率 60%)得た。

融点: 187.2-189.0 deg C [α]_D^{28.3}: +343° (C=0.34, CHCl₃).

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.50-1.76(1H,m), 1.80-2.

0.2(1H,m), 2.22-2.76(6H,m), 2.78-3.06(3H,m),
3.07-3.34(4H,m),
4.53(2H,t,J=8.55Hz), 6.61(1H,d,J=7.94Hz),
6.67(1H,d,J=7.94Hz), 6.76-6.92(3H,m),
6.94-7.16(6H,m), 7.18-7.33(2H,m).

MS m/z: 439(C₂₉H₃₀N₂O₂+H).

(実施例 25)(-)-3-ベンジル-3-[(S)-1-[2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)エチル]ピロリジン-3-イル]-1,3-ジヒドロインドール-2-オン 実施例 24 に準じて、(-)-3-ベンジル-3-[(S)-ピロリジン-3-イル]-1,3-ジヒドロインドール-2-オン(0.05g:0.18mmol)、2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)エチルトシレート(0.06g:0.19mmol)より、表題化合物を淡紫色結晶性粉末として 0.03g(収率 45%)得た。

0.22 g (yield 54%) it acquired (Working Example 2 3) (-) - 3 - [(S) - 1 - [2 - (4-methyl phenoxy) ethyl] pyrrolidine-3-yl] - 3 - phenyl-1, 3- dihydro indole - according to 2 - on Working Example 4, (-) - 3 - phenyl-3- [(S) - pyrrolidine-3-yl] - 1 and 3 - dihydro indole - 2 - on (0.28 g:1.01 mmol), 2 - (4-methyl phenoxy) ethyl tosylate (0.31 g:1.0 mmol) from, with title compound as white crystalline substance.

melting point: 157.5-159.0 deg C [α]_D^{27.0}: -139.0 deg (C=0.62, CHCl₃).

¹H-nmr (CD Cl₃); δ : 1.41 - 1.53 (1 H,m), 1.86 - 1.

99 (1 H,m), 2.27 (3 H,s), 2.35 (1 H,dd,J=15.26,8.55 Hz),
2.42 - 2.49 (1 H,m), 2.68 - 2.89 (4 H,m), 3.53 - 3.59 (1 H,m),
3.95 - 3.99 (2 H,m), 6.

73 (2 H,d,J=8.55 Hz), 6.92 (1 H,d,J=7.94 Hz) <sup>-7.0 2-
7.08 (3 H,m), 7.21 - 7.42 (7 H,m), 8.08 (1 H,s).

MS m/z: 413 (C₂₇H₂₈N₂O₂+H).

0.05 g (yield 60%) it acquired (Working Example 2 4) (+) - 3 - benzyl-3- [(S) - 1 - [2 - (2 and 3 -dihydro benzofuran-5-yl) ethyl] pyrrolidine-3-yl] - 1 and 3 -dihydro theindole - according to 2 - on Working Example 4, (+) - 3 - benzyl-3- [(S) - pyrrolidine-3-yl] - 1 and 3 -dihydro theindole - 2 - on (0.05 g:0.18 mmol), 2 - (2 and 3 -dihydro benzofuran-5-yl) ethyl tosylate (0.06 g:0.2 mmol) from, with title compound as the crystalline powder.

melting point: 187. 2- 189.0 deg C [α]_D^{28.3}: +343 deg (C=0.34, CHCl₃).

¹H-nmr (CD Cl₃); δ : 1.50 - 1.76 (1 H,m), 1.80 - 2.

0.2 (1 H,m), 2.22 - 2.76 (6 H,m), 2.78 - 3.06 (3 H,m), 3.07 -
3.34 (4 H,m), 4.53 (2 H,t,J=8.55 Hz), 6.61 (1 H,d,J=7.94
Hz), 6.67 (1 H,d,J=7.94 Hz), 6.76 - 6.92 (3 H,m), 6.94 -
7.16 (6 H,m), 7.18 - 7.33 (2 H,m).

MS m/z: 439 (C₂₉H₃₀N₂O₂+H).

0.03 g (yield 45%) it acquired (Working Example 2 5) (-) - 3 - benzyl-3- [(S) - 1 - [2 - (2 and 3 -dihydro benzofuran-5-yl) ethyl] pyrrolidine-3-yl] - 1 and 3 -dihydro theindole - according to 2 - on Working Example 2 4, (-) - 3 - benzyl-3- [(S) - pyrrolidine-3-yl] - 1 and 3 -dihydro theindole - 2 - on (0.05 g: 0.1 8 mmol), 2 - (2 and 3 -dihydro benzofuran-5-yl) ethyl tosylate (0.06 g: 0.1 9 mmol) from, with title compound as the pale violet crystalline powder.

融点:184.5-185.8 deg C [α]_D^{27.9}:-72.2°
(C=0.28,CHCl₃).

melting point:184.5-185.8 deg C [α]_D^{27.9}:-72.2 deg
(C=0.28, CHCl₃).

¹H-NMR(CDCl₃) δ :1.86-2.08(2H,m), 2.12-2.36(2H,m), 2.40-2.72(4H,m), 2.74-2.99(3H,m), 3.01-3.34(4H,m), 4.53(2H,t,J=8.55Hz), 6.63(1H,d,J=7.94Hz), 6.67(1H,d,J=7.94Hz), 6.76-7.18(9H,m), 7.20-7.26(1H,m), 7.39(1H,s).

¹H-nmr (CDCl₃); δ : 1.86 - 2.08 (2 H,m), 2.12 - 2.36 (2 H,m), 2.40 - 2.72 (4 H,m), 2.74 - 2.99 (3 H,m), 3.01 - 3.34 (4 H,m), 4.53 (2 H,t,J=8.55 Hz), 6.63 (1 H,d,J=7.94 Hz), 6.67 (1 H,d,J=7.94 Hz), 6.76 - 7.18 (9 H,m), 7.20 - 7.26 (1 H,m), 7.39 (1 H,s).

MS m/z:439(C₂₉H₃₀N₂O₂+H).

MS m/z:439 (C₂₉H₃₀N₂O₂+H).

(実施例26)(-) - 3 - [(S) - 1 - [2 - (6 - メチルピリジン - 2 -

6 - methylpyridine - 2 - 2 - (S) - 1 - (Working Example 26) (-) - 3 -

イル)エチル]ピロリジン - 3 - イル] - 3 - フェニル - 1, 3 - ジヒドロイン

yl)ethyl]pyrrolidine - 3 - yl] - 3 - phenyl - 1,3 - di hydro yne

ドール - 2 - オン

ドール - 2 - オン

実施例4に準じて、(-) - 3 - フェニル - 3 - [(S) - ピロリジン - 3 -

(S) - pyrrolidine - 3 - According to Working Example 4, (-) - 3 - phenyl - 3 -

イル] - 1, 3 - ジヒドロインドール - 2 - オン(0.10g:0.36mmol

0.10 g:0.36 mmol yl] - 1,3 - di hydro indole - 2 - on

)、2 - (6 - メチル - 2 - ピリジル)エチルトシレート(0.11g:0.37

0.11 g:0.37) 2 - (6 - methyl - 2 - pyridyl) ethyl tosylate

mmol)より、表題化合物を非晶質物質として0.12g(収率79%)得た。

0.12 g (yield 79 %) it acquired from mmol), with title compound as amorphous substance.

[α]_D^{27.9}:-146.4° (C=1.16, CHCl₃).

[α]_D^{27.9}:-146.4 deg (C=1.16,CHCl₃).

¹H-NMR(CDCl₃) δ :1.24-1.46(1H, m), 1.74-2.06(1H, m), 2.23-2.39(1H, m), 2.40-2.53(4H,

<SP>1</SP>H-nmr (CDCl₃); δ : 1.24 - 1.46 (1 H,m), 1.74 - 2.06 (1 H,m), 2.23 - 2.39 (1 H,m), 2.40 - 2.53 (4H,

06(1H, m), 2.23-2.39(1H, m), 2.40-2.53(4H,

4 H, 06 (1 H, m), 2.23 - 2.39 (1 H, m), 2.40 - 2.53
m), 2.58 - 2.92 (6H, m), 3.41 - 3.62 (1H, m), 6.7
m), 2.58 - 2.92 (6 H, m), 3.41 - 3.62 (1 H, m), 6.7
7 - 6.95 (3H, m), 7.02 (1H, t, J=7.32Hz), 7.10 -
7 - 6.95 (3 H, m), 7.02 (1 H, t, J=7.32 Hz), 7.10 -
7.50 (8H, m), 8.27 - 8.58 (1H, brs)。
7.50 (8 H, m) 8.27 - 8.58 (1 H, brs).
MS m/z: 398 (C ₂₆ H ₂₇ N ₃ O + H)。
MS m/z: 398 (C ₂₆ H ₂₇ N ₃ O + H).
(実施例27)(-) - 3 - [(S) - 1 - [3 - (5 - メチルフラン - 2 - イ
5 - methyl plan - 2 - I 3 - (S) - 1 - (Working Example 27) (-) - 3 -
ル)プロピル]ピロリジン - 3 - イル] - 3 - フェニル - 1, 3 - ジヒドロイン
jp11)propyl]pyrrolidine - 3 - yl] - 3 - phenyl - 1,3 - di hydro yne
ドール - 2 - オン
ド - jp11 - 2 - on
実施例4に準じて、(-) - 3 - フェニル - 3 - [(S) - ピロリジン - 3 -
(S) - pyrrolidine - 3 - According to Working Example 4, (-) - 3 - phenyl - 3 -
イル] - 1, 3 - ジヒドロインドール - 2 - オン (0.07g: 0.25mmol
0.07 g: 0.25 mmol yl] - 1,3 - di hydro indole - 2 - on
)、3 - (5 - メチルフラン - 2 - イル) - プロピルトシレート (0.07g:
0.07 g:) 3 - (5 - methyl furan - 2 - yl) - propyl tosylate
0.25mmol)より、表題化合物を油状物質として0.05g(収率50%)
0.25 From mmol), with title compound as oil 0.05 g (yield 50 %)
得た。

It acquired.
$[\alpha]_{D27.5}:-1333^{\circ}$ (C=0.48, CHCl ₃).
$[\alpha]_{D27.5}:-1333$ deg (C=0.48, CHCl ₃).
¹ H-NMR(CDCl ₃) σ : 1.32-1.54 (1H, m), 1.5
<SP>1</SP>H-nmr (CDCl<SB>3</SB>); si: 1.32 - 1.54 (1 H,m), 1.5
8-1.79(2H,m), 1.80-2.02(1H,m), 8 - 1.79 (2 H,m), 1.80 - 2.02 (1 H,m), 2.10 - 2.84 (8 H,m), 2.10-2.84(8H,m), 2.22(3H,s), 3.42-3.68(1H,m), 2.22 (3 H,s), 3.42 - 3.68 (1 H,m), 5.80 (2 H,brs), 6.92 (1 5.80(2H,brs), 6.92(1H,d,J=7.94Hz), H,d,J=7.94 Hz), 7.07 (1 H,t,J=7.32 Hz), 7.14 - 7.48 (7 H,m), 7.07(1H,t,J=7.32Hz), 7.14-7.48(7H,m), 8.10 - 8.52 (1 H,brs). 8.10-8.52(1H,brs).
MS m/z: 401 (C ₂₆ H ₂₈ N ₂ O ₂ + H).
MS m/z:401 (C ₂₆ H ₂₈ N ₂ O ₂ + H).
(実施例28)(-) - 3 - [(S) - 1 - [3 - (6 - メチルピリジン - 2 -
6 - methylpyridine - 2 - 3 - (S) - 1 - (Working Example 28) (-) - 3 -
イル)プロピル]ピロリジン - 3 - イル] - 3 - フェニル - 1, 3 - ジヒドロイ
yl)propyl]pyrrolidine - 3 - yl] - 3 - phenyl - 1,3 - di ヒド Roy
ンドール - 2 - オン
ンドー jp11 - 2 - on
(-) - 3 - フェニル - 3 - [(S) - 1 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジ
6 - methyl- 2 - ヒ jp9 di 3 - (S) - 1 - (-) - 3 - phenyl - 3 -
ル) - 2 - プロペニル] - ピロリジン - 3 - イル] - 1, 3 - ジヒドロインドー
jp11) - 2 - propenyl] - pyrrolidine - 3 - yl] - 1,3 - di hydro India -
ル - 2 - オン (0.16g: 0.38mmol) より、表題化合物を油状物質とし
jp11 - 2 - on (0.16 g: 0.38 mmol) from, title compound oil to do
て 0.08g (収率52%) 得た。
て 0.08 g (yield 52 %) it acquired.
$[\alpha]_{D25.0}:-84.6^{\circ}$ (C=0.82, CHCl ₃).

[α] D25.0: - 84.6 deg (C=0.82, CHCl ₃).
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.32–1.52 (1H, m), 1.67–1.
<SP>1</SP>H-nmr (CDCl<SB>3</SB>); δ : 1.32 - 1.52 (1 H,m), 1.67 - 1.
95 (3H, m), 2.14–2.54 (4H, m), 2.50 (3H, s), 2.
95 (3 H,m), 2.14 - 2.54 (4 H,m), 2.50 (3 H,s), 2.
58–2.81 (4H, m), 3.33–3.65 (1H, m), 6.77–6.9
58 - 2.81 (4 H,m), 3.33 - 3.65 (1 H,m), 6.77 - 6.9
4 (3H, m), 6.97–7.09 (1H, m), 7.14–7.50 (8H, m
8 H,m 4 (3 H,m), 6.97 - 7.09 (1 H,m), 7.14 - 7. 50
), 8.59–9.51 (1H, brs).
) 8.59 - 9.51 (1 H,brs).
MS m/z: 412 (C ₂₇ H ₂₉ N ₃ O + H).
MS m/z: 412 (C ₂₇ H ₂₉ N ₃ O + H).
(実施例29)(-) - 3 - [(S) - 1 - [2 - (5 - メチルフラン - 2 - イ
5 - methyl furan - 2 - 1 2 - (S) - 1 - (Working Example 2 9) (-) - 3 -
ル)エチル]ピロリジン - 3 - イル] - 3 - フェニル - 1, 3 - ジヒドロインド
jp11)ethyl]pyrrolidine - 3 - yl] - 3 - phenyl - 1,3 - di hydro India
ール - 2 - オン
- jp11 - 2 - on
実施例4に準じて、(-) - 3 - フェニル - 3 - [(S) - ピロリジン - 3 -
(S) - pyrrolidine - 3 - According to Working Example 4, (-) - 3 - phenyl - 3 -
イル] - 1, 3 - ジヒドロインドール - 2 - オン (0.13g: 0.47mmol
0.13 g: 0.47 mmol yl] - 1,3 - di hydro indole - 2 - on
), 2 - (5 - メチルフラン - 2 - イル) - エチルトシレー

) 2 - (5 -methyl furan - 2 -yl) -ethyl Tosi ray

ト(0.13g:0.47mmol)より、表題化合物を油状物質として 009g(収率 51%)得た。

$[\alpha]_D^{28.4}$: -120.9° (C=0.92, CHCl₃).

¹H-NMR(CDCl₃): δ 1.30-1.53(1H,m), 1.75-2.

01(1H,m), 2.20(3H,s), 2.23-2.47(2H,m), 2.

50-2.84(6H,m), 3.41-3.63(1H,m),

5.67-5.86(2H,m), 6.92(1H,d,J=7.94Hz),

7.05(1H,t,J=7.32Hz), 7.13-7.45(7H,m),

8.45-8.87(1H,brs).

009 g (yield 51%) it acquired jp7 (0.13 g:0.47 mmol) from, with title compound as the oil.

$[\alpha]_D^{28.4}$: -120.9 deg (C=0.92, CHCl₃).

¹H-nmr (CD Cl₃);:de 1.30 - 1.53 (1 H,m), 1.75 - 2.

01 (1 H,m), 2.20 (3 H,s), 2.23 - 2.47 (2 H,m), 2.

50 - 2.84 (6 H,m), 3.41 - 3.63 (1 H,m), 5.67 - 5.86 (2 H,m),

6.92 (1 H,d,J=7.94 Hz), 7.05 (1 H,t,J=7.32 Hz), 7.13 -7.45 (7

H,m), 8.45 - 8.87 (1 H,brs).

MS m/z: 387 (C₂₅H₂₆N₂O₂ + H).

MS m/z: 387 (C₂₅H₂₆N₂O₂ + H).

(実施例30)(-) - 3 - [(S) - 1 - [3 - (フラン - 2 - イル) プロピ

3 - (furan - 2 - yl) professional ピ (S) - 1 - (Working Example 30) (-) - 3 -

ル]ピロリジン - 3 - イル] - 3 - フェニル - 1, 3 - ジヒドロインドール - 2

jp11]pyrrolidine - 3 - yl] - 3 - phenyl - 1,3 - di hydro indole - 2

- オン

- on

実施例4に準じて、(-) - 3 - フェニル - 3 - [(S) - ピロリジン - 3 -

(S) - pyrrolidine - 3 - According to Working Example 4, (-) - 3 - phenyl - 3 -

イル] - 1, 3 - ジヒドロインドール - 2 - オン (0.14g: 0.50mmol

0.14 g: 0.50 mmol yl] - 1,3 - di hydro indole - 2 - on

), 3 - (フラン - 2 - イル) プロピルトシレート (0.15g: 0.55mmo

0.15 g: 0.55 mm o) 3 - (furan - 2 - yl) propyl tosylate

l)より、表題化合物を白色結晶性物質として0.12g(収率63%)得た。

0.12 g (yield 63 %) it acquired from l), with title compound as ourcolor crystalline substance.

融点: 175.0°C(分解)

melting point: 175.0 °C (Disassembly)
$[\alpha]_{D25.3} : -142.3^{\circ}$ (C=0.84, CHCl ₃).
$[\alpha]_{D25.3} : -142.3$ deg (C=0.84, CHCl ₃).
¹ H-NMR(CDCl ₃) σ : 1.36–1.49 (1H, m), 1.68–1.
¹ H-NMR(CDCl ₃) σ : 1.36–1.49 (1H, m), 1.68–1.
80 (2H, m), 1.83–1.97 (1H, m), 2.21–2.48 (4H,
4 H, 80 (2 H, m), 1.83–1.97 (1 H, m), 2.21–2.48
m), 2.58–2.73 (1H, m), 3.47–3.60 (1H, m), 5.9
m), 2.58–2.73 (1 H, m), 3.47–3.60 (1 H, m), 5.9
4 (1H, d, J=3.05 Hz), 6.25 (1H, dd, J=3.05, 1.8
1 H, dd, J=3.05, 1.8 4 (1 H, d, J=3.05 Hz), 6.25
3 Hz), 6.92 (1H, d, J=7.93 Hz), 7.05–7.10 (1H,
1 H, 3 Hz), 6.92 (1 H, d, J=7.93 Hz), 7.05–7.10
m), 7.20–7.41 (8H, m),
m), 7.20–7.41 (8 H, m),

8.03 (1H, s).

8.03 (1 H, s).

MS m/z: 387 (C₂₅H₂₆N₂O₂+H).MS m/z: 387 (C₂₅H₂₆N₂O₂+H).

(実施例 31) (-)-3-[(S)-1-[2-(3-メトキシフェニル)エチル]ピロリジン-3-イル]-3-フェニル-1,3-ジヒドロインドール-2-オン 実施例 4 に準じて、(-)-3-フェニル-3-[(S)-ピロリジン-3-イル]-1,3-ジヒドロインドール-2-オン (0.14 g: 0.50 mmol) 2-(3-メトキシフェニル)エチルトシレート (0.15 g: 0.55 mmol) より、表題化合物を非晶質物質として 0.12 g (収率 63%) 得た。

0.12 g (yield 63%) it acquired (Working Example 31) (-)-3-[(S)-1-[2-(3-methoxyphenyl) ethyl] pyrrolidine-3-yl]-3-phenyl-1,3-dihydro indole -according to 2-on Working Example 4, (-)-3-phenyl-3-[(S)-pyrrolidine-3-yl]-1 and 3-dihydro indole -2-on (0.14 g: 0.50 mmol) 2-(3-methoxyphenyl) ethyl tosylate (0.15 g: 0.55 mmol) from, with title compound as amorphous substance.

$[\alpha]_{D25.5} : -152.9^{\circ}$ (C=1.65, CHCl ₃).
$[\alpha]_{D25.5} : -152.9$ deg (C=1.65, CHCl ₃).
¹ H-NMR(CDCl ₃) δ : 1.43–1.54 (1H, m), 1.87–1.
¹ H-NMR(CDCl ₃) δ : 1.43–1.54 (1H, m), 1.87–1.

99(1H, m), 2.30–2.84(8H, m), 3.52–3.64(1H,
1 H, 99(1 H,m), 2.30 - 2.84 (8 H,m), 3.52 - 3. 64
m), 3.77(3H, s), 6.71–6.74(3H, m), 6.92(1H,
1 H, m),3.77 (3 H,s), 6.71 - 6.74 (3 H,m), 6. 92
d, J=7.94Hz), 7.03–7.08(1H, m), 7.14–7.20(
d,J=7.94 Hz),7.03 - 7.08 (1 H,m), 7.14 - 7. 20
1H, m), 7.24–7.43(7H, m), 8.21(1H, s)。
1 H,m),7.24 - 7.43 (7 H,m), 8.21 (1 H,s).
MS m/z: 413(C ₂₇ H ₂₈ N ₂ O ₂ +H)。
MS m/z:413 (C ₂₇ H ₂₈ N ₂ O ₂ + H).
(実施例32)(-) - 3 - [(S) - 1 - [2 - (3 - ヒドロキシフェニル)
2 - (3 -hydroxyphenyl) (S) - 1 -(Working Example 32) (-) - 3 -
エチル]ピロリジン-3-イル]-3-フェニル-1, 3-ジヒドロインドール
ethyl]pyrrolidine - 3 -yl]- 3 - phenyl - 1,3 -di hydro indole
-2-オン
- 2 -on
実施例31で得られた(-) - 3 - [(S) - 1 - [2 - (3 - メトキシフェ
3 -methoxy フェ 2 - (S) - 1 - It acquired with Working Example 31 (-) - 3 -
ニル)エチル]ピロリジン-3-イル]-3-フェニル-1, 3-ジヒドロイン
Ni jp11)ethyl]pyrrolidine - 3 -yl]- 3 - phenyl - 1,3 -di hydro yne
ドール-2-オン(0.17g:0.40mmol)および47%臭化水素酸(5
5 ドー jp11 - 2 -on (0.17 g:0.40 mmol) and 47% hydrobromic acid
ml)の混合物を加熱還流下2時間攪拌した。冷却後炭酸カリウムにてアルカリ
mixture of ml) was agitated 2 hours under heating and refluxing. After cooling with potassium carbonate alkali

性とし、クロロホルムにて抽出した。炭酸カリ

It made characteristic, extracted with chloroform . potassium carbonate

ウムにて乾燥後、減圧下濃縮し、非晶質物質として表題化合物を 0.10g(収率 53%)を得た。

$[\alpha]_D^{26.7}:-74.9^\circ$ (C=1.04,CHCl₃).

¹H-NMR(CDCl₃) δ :1.70-1.74(1H,m), 1.90-2.

02(1H,m), 2.28-2.43(2H,m), 2.60-2.83(6H,m),
3.51-3.57(1H,m), 6.61-6.67(3H,m),
6.91(1H,d,J=7.32Hz), 7.00-7.11(2H,m),
7.20-7.42(8H,m), 8.39(1H,s).

MS m/z:399(C₂₆H₂₆N₂O₂+H).

(実施例 33)(-)-3-[(S)-1-[2-(3-ニトロフェニル)エチル]ピロリジン-3-イル]-3-フェニル-1,3-ジヒドロインドール-2-オン 実施例 4 に準じて、(-)-3-フェニル-3-[(S)-ピロリジン-3-イル]-1,3-ジヒドロインドール-2-オン(0.28g:1.01mmol)2-(3-ニトロフェニル)エチルトシレート(0.32g:1.0mmol)より、表題化合物をシロップとして 0.32g(収率 75%)得た。

$[\alpha]_D^{25.6}:-104.3^\circ$ (C=1.66,CHCl₃).

¹H-NMR(CDCl₃) σ :1.43-1.52(1H,m), 1.85-1.

98(1H,m), 2.33-2.50(2H,m), 2.56-2.85(6H,m),
3.47-3.62(1H,m), 6.93(1H,d,J=7.33Hz), 7.00-7.05(1H,m),
7.22-7.50(9H,m), 8.02-8.05(2H,m), 8.42(1H,s).

(実施例 34)(-)-3-[(S)-1-[2-(3-アミノフェニル)エチル]ピロリジン-3-イル]-3-フェニル-1,3-ジヒドロインドール-2-オン 実施例 16 に準じて、(-)-3-[(S)-1-[2-(3-ニトロフェニル)エチル]ピロリジン-3-イル]-3-フェニル-1,3-ジヒドロインドール-2-オン(0.08g:0.19mmol)より表題化合物を非晶質物質として 0.05g(収率 68%)を得た。

$[\alpha]_D^{25.6}:-123.5^\circ$ (C=0.90,CHCl₃).

¹H-NMR(CDCl₃) δ :1.40-1.65(1H,m), 1.85-2.

02(1H,m), 2.39-2.46(2H,m), 2.61-2.81(5H,m),
3.45-3.70(3H,m), 6.48-6.56(3H,m),
6.91(1H,d,J=7.33Hz), 7.00-7.09(2H,m),
7.23-7.43(8H,m), 7.92(1H,s).

MS m/z:398(C₂₆H₂₇N₃O+H).

(実施例 35)(-)-3-[(S)-1-[2-(3-ジメチルアミノフェニル)エチル]ピロリジン-3-イル]-3-フェニル-1,3-ジヒドロインドール-2-オン 実施例 34 の (-)-3-[(S)-1-[2-(3-アミノフェニル)エチル]ピロリジン

After drying and under vacuum it concentrated with ウム, the title compound it acquired 0.10 g (yield 53%) as amorphous substance.

$[\alpha]_D^{26.7}:-74.9 \text{ deg}$ (C=1.04, CHCl₃).

¹H-nmr (CD Cl₃);de: 1.70 - 1.74 (1 H,m), 1.90 - 2.

02 (1 H,m), 2.28 - 2.43 (2 H,m), 2.60 - 2.83 (6 H,m), 3.51 - 3.57 (1 H,m), 6.61 - 6.67 (3 H,m), 6.91 (1 H,d,J=7.32 Hz), 7.00 - 7.11 (2 H,m), 7.20 - 7.42 (8 H,m), 8.39 (1 H,s).

MS m/z:399 (C₂₆H₂₆N₂O₂+H).

0.32 g (yield 75%) it acquired (Working Example 33) (-) - 3 - [(S) - 1 - [2 - (3 -nitrophenyl) ethyl] pyrrolidine-3- yl] - 3 -phenyl-1, 3- dihydro indole -according to 2 -on Working Example 4, (-) - 3 -phenyl-3- [(S) -pyrrolidine-3- yl] - 1 and 3 -dihydro indole -2 -on (0.28 g:1.01 mmol) 2 - (3 -nitrophenyl) ethyl tosylate (0.32 g:1.0 mmol) from, with title compound as syrup.

$[\alpha]_D^{25.6}:-104.3 \text{ deg}$ (C=1.66, CHCl₃).

¹H-nmr (CD Cl₃);si: 1.43 - 1.52 (1 H,m), 1.85 - 1.

98 (1 H,m), 2.33 - 2.50 (2 H,m), 2.56 - 2.85 (6 H,m), 3.47 - 3.62 (1 H,m), 6.93 (1 H,d,J=7.33 Hz), 7.00 - 7.05 (1 H,m), 7.22 - 7.50 (9 H,m), 8.02 - 8.05 (2 H,m), 8.42 (1 H,s).

0.05 g (yield 68%) were acquired (Execution line 34) (-) - 3 - [(S) - 1 - [2 - (3 -amino phenyl) ethyl] pyrrolidine-3- yl] - 3 -phenyl-1, 3- dihydro indole -according to 2 -on Working Example 16, (-) - 3 - [(S) - 1 - [2 - (3 -nitrophenyl) ethyl] pyrrolidine-3- yl] - 3 -phenyl-1, 3- dihydro indole - 2 -on (0.08 g: 0.19 mmol)from with title compound as amorphous substance.

$[\alpha]_D^{25.6}:-123.5 \text{ deg}$ (C=0.90, CHCl₃).

¹H-nmr (CD Cl₃);de: 1.40 - 1.65 (1 H,m), 1.85 - 2.

02 (1 H,m), 2.39 - 2.46 (2 H,m), 2.61 - 2.81 (5 H,m), 3.45 - 3.70 (3 H,m), 6.48 - 6.56 (3 H,m), 6.91 (1 H,d,J=7.33 Hz), 7.00 - 7.09 (2 H,m), 7.23 - 7.43 (8 H,m), 7.92 (1 H,s).

MS m/z:398 (C₂₆H₂₇N₃O+H).

(Working Example 35) (-) - 3 - [(S) - 1 - [2 - (3 -dimethylamino phenyl) ethyl] pyrrolidine-3- yl] - 3 -phenyl-1, 3- dihydro indole - 2 -on Working Example 34 (-) - 3 - [(S) - 1 - [2 - (3 -amino phenyl) ethyl] pyrrolidine-3- yl]

ン-3-イル]-3-フェニル-1,3-ジヒドロインドール-2-オン(0.05g:0.11mmol)、30%ホルマリン(0.03g)、10%パラジウム炭素(0.01g)およびメタノール(10ml)の混合物を水素気流下、室温で1時間攪拌した。

不溶物を濾去後、減圧下に溶媒を濃縮し、残留物に希水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。

炭酸カリウムにて乾燥後、減圧下に濃縮し、表題化合物を油状物として 0.05g(収率定量的)を得た。

$[\alpha]_D^{23.2}:-105.6^\circ$ (C=0.69, CHCl₃).

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.42-1.60(1H,m), 1.85-1.

99(1H,m), 2.27-2.35(1H,m), 2.40-2.47(1H,m), 2.53-2.83(6H,m), 2.90(6H,s), 3.51-3.63(1H,m), 6.50-6.58(3H,m), 6.9(1H,d,J=7.94Hz), 7.02-7.15(2H,m), 7.22-7.43(7H,m), 8.45(1H,s).

MS m/z: 426(C₂₈H₃₁N₃O+H).

(実施例 36)(-)-3-[(S)-1-[2-(3,4-ジメチルフェニル)エチル]ピロリジン-3-イル]-3-フェニル-1,3-ジヒドロインドール-2-オン 実施例 4 に準じて、(-)-3-フェニル-3-[(S)-ピロリジン-3-イル]-1,3-ジヒドロインドール-2-オン(0.09g:0.32mmol)、2-(3,4-ジメチルフェニル)エチルトシレート(0.10g:0.32mmol)より、表題化合物を非晶質物質として 0.11g(収率 80%)得た。

$[\alpha]_D^{25.4}:-130.9^\circ$ (C=2.14, CHCl₃).

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.52(1H,brs), 1.97(1H,brs), 2.21(6H,s), 2.41-2.84(8H,m), 3.60-3.

63(1H,m), 6.87-6.94(3H,m), 7.00-7.09(2H,m), 7.23-7.46(7H,m), 7.82(1H,s).

MS m/z: 411(C₂₈H₃₀N₂O+H).

(実施例 37)(-)-3-[(S)-1-[2-(3-メチルフェニル)エチル]ピロリジン-3-イル]-3-フェニル-1,3-ジヒドロインドール-2-オン 実施例 4 に準じて、(-)-3-フェニル-3-[(S)-ピロリジン-3-イル]-1,3-ジヒドロインドール-2-オン(0.09g:0.32mmol)、2-(3-メチルフェニル)エチルトシレート(0.10g:0.32mmol)より、表題化合物を非晶質物質として 0.11g(収率 76%)得た。

$[\alpha]_D^{25.4}:-131.6^\circ$ (C=1.95, CHCl₃).

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.53(1H,brs), 1.95(1H,brs), 2.30(3H,s), 2.35-3.00(7H,m), 3.56-3.

60(1H,m), 6.91-7.18(6H,m), 7.25-7.43(8H,m),

- 3 -phenyl-1, 3- dihydro indole - 2 -on (0.05 g: 0.11 mmol), 30% formalin (0.03 g), 10% palladium-carbon (0.01 g) and mixture of methanol (10 ml) under hydrogen stream, 1 hour was agitated with room temperature.

insoluble matter after filtering and under vacuum it concentrated the solvent, in residue it extracted with chloroform including dilute sodium hydroxide aqueous solution.

With potassium carbonate it concentrated after drying, and under vacuum it acquired 0.05 g (yield quantitative) with title compound as oil.

$[\alpha]_D^{23.2}:-105.6^\circ$ (C=0.69, CHCl₃).

¹H-nmr (CDCl₃); δ : 1.42 - 1.60 (1 H,m), 1.85 - 1.

99 (1 H,m), 2.27 - 2.35 (1 H,m), 2.40 - 2.47 (1 H,m), 2.53 - 2.83 (6 H,m), 2.90 (6 H,s), 3.51 - 3.63 (1 H,m), 6.50 - 6.58 (3 H,m), 6.9 (1 H,d,J=7.94 Hz), 7.02 - 7.15 (2 H,m), 7.22 - 7.43 (7 H,m), 8.45(1 H,s).

MS m/z: 426 (C₂₈H₃₁N₃O+H).

0.11 g (yield 80%) it acquired (Working Example 36) (-) - 3 - [(S) - 1 - [2 - (3 and 4 -dimethylphenyl) ethyl] pyrrolidine-3- yl] - 3 -phenyl-1, 3- dihydro indole -according to 2 -on Working Example 4, (-) - 3 -phenyl-3- [(S) -pyrrolidine-3- yl] - 1 and 3 -dihydro indole -2 -on (0.09 g:0.32 mmol), 2 - (3 and 4 -dimethylphenyl) ethyl tosylate (0.10 g:0.32 mmol) from, with title compound as amorphous substance.

$[\alpha]_D^{25.4}:-130.9^\circ$ (C=2.14, CHCl₃).

¹H-nmr (CDCl₃); δ : 1.52 (1 H,brs), 1.97 (1 H,brs), 2.21 (6 H,s), 2.41 - 2.84 (8 H,m), 3.60 - 3.

63 (1 H,m), 6.87 - 6.94 (3 H,m), 7.00 - 7.09 (2 H,m), 7.23 - 7.46 (7 H,m), 7.82 (1 H,s).

MS m/z: 411 (C₂₈H₃₀N₂O+H).

0.11 g (yield 76%) it acquired (Execution line 37) (-) - 3 - [(S) - 1 - [2 - (3 -methylphenyl) ethyl] pyrrolidine-3- yl] - 3 -phenyl-1, 3- dihydro indole -according to 2 -on Working Example 4, (-) - 3 -phenyl-3- [(S) -pyrrolidine-3- yl] - 1 and 3 -dihydro indole -2 -on (0.09 g:0.32 mmol), 2 - (3 -methylphenyl) ethyl tosylate (0.10 g:0.32 mmol) from, with title compound as non-quality substance.

$[\alpha]_D^{25.4}:-131.6^\circ$ (C=1.95, CHCl₃).

¹H-nmr (CDCl₃); δ : 1.53 (1 H,brs), 1.95 (1 H,brs), 2.30 (3 H,s), 2.35 - 3.00 (7 H,m), 3.56 - 3.

60 H,m, 7.25-7.43 (8 H,m), 7.76 (1 H,s). MS m/z: 397

7.76(1H,s). MS m/z:397(C₂₇H₂₈N₂O+H). (実施例 38)(-)-3-[(S)-1-[2-(3-メチルフェニル)プロピル]ピロリジン-3-イル]-3-フェニル-1,3-ジヒドロインドール-2-オン 実施例 4 に準じて、(-)-3-フェニル-3-[(S)-ピロリジン-3-イル]-1,3-ジヒドロインドール-2-オン(0.08g:0.29mmol)、3-(3-メチルフェニル)プロピルトシレート(0.09g:0.29mmol)より、表題化合物を非晶質物質として 0.10g(収率 89%)得た。[α]_D^{21.9}:-128.7° (C=1.85,CHCl₃)。¹H-NMR(CDCl₃) δ:1.50(1H,brs), 1.73-1.79(1H,m), 1.93(1H,brs), 2.32(3H,s), 2.20-2.60(7H,m), 2.76(2H,brs), 3.55-3.61(1H,m),6.92-7.00(4H,m), 7.06-7.18(2H,m), 7.22-7.44(7H,m), 8.02(1H,s)。MS m/z:411(C₂₈H₃₀N₂O+H)。 (実施例 39)(-)-3-[(S)-1-[2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル]メチル]ピロリジン-3-イル]-3-フェニル-1,3-ジヒドロインドール-2-オン (-)-3-フェニル-3-[(S)-ピロリジン-3-イル]-1,3-ジヒドロインドール-2-オン(0.11g:0.40mmol)、2,3-ジヒドロ-5-ホルミルベンゾフラン(0.15g:1.00mmol)、ホウ素化水素三酢酸ナトリウム(0.32g:1.50mmol)、酢酸(0.06g)をテトラヒドロフラン(8ml)中室温下 3 時間攪拌した。反応液を氷水にかけ、水酸化ナトリウム水溶液で塩基性とし、クロロホルムで抽出、水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。クロロホルムを減圧下留去して得られた残留物に酢酸エチルを加え、析出した白色結晶性物質を濾取し、酢酸エチルで洗浄後、乾燥し、表題化合物を 0.31g 得た。得られた結晶性物質(0.29g:0.70mmol)に酢酸エチル(32ml)を加え、再結晶し、析出した白色綿状結晶性物質を濾取し、酢酸エチルで洗浄後、乾燥し、表題化合物を 0.16g(収率 55%)得た。

融点:216.0-217.0 deg C [α]_D^{29.9}:-157.1° (C=0.52,CHCl₃)。

¹H-NMR(CDCl₃) δ:1.32-1.50(1H,m), 1.72-1.

96(1H,m), 2.20-2.34(1H,m), 2.37-2.46(1H,m), 2.49-2.62(1H,m), 2.65-2.74(1H,m), 3.16(2H,t,J=8.55Hz), 3.24-3.66(3H,m), 4.53(2H,t,J=8.55Hz), 6.67(1H,d,J=7.94Hz), 6.

82-6.98(2H,m), 7.01-7.14(2H,m), 7.16-7.44(7H,m), 7.81(1H,s)。

MS m/z:411(C₂₇H₂₆N₂O₂+H)。

(実施例 40)(-)-3-[(S)-1-(2-ピコリル)ピロリジン-3-イル]-3-フェニル-1,3-ジヒドロインドール-2-オン 実施例 39 に準じて、(-)-3-フェニル-3-[(S)-ピロリジン-3-イル]-1,3-ジヒドロインドール-2-オン(0.10g:0.36mmol)とピロリジン-2-アルデヒド(0.04g:0.36mmol)より、表題化合物を結晶性粉

(C₂₇H₂₈N₂O+H)。0.10 g (yield 89%) it acquired (Working Example 38) (-)-3-[(S)-1-[2-(3-methylphenyl)propyl]pyrrolidine-3-yl]-3-phenyl-1,3-dihydro indole -according to 2-on Working Example 4, (-)-3-phenyl-3-[(S)-pyrrolidine-3-yl]-1 and 3-dihydro indole -2-on (0.08 g:0.29 mmol), 3-(3-methylphenyl)propyl tosylate (0.09 g:0.29 mmol) from, with title compound as amorphous substance. [α]_D^{21.9}:-128.7 deg (C=1.85, CHCl₃)。¹H-nmr (CDCl₃);de: 1.50 (1 H,brs), 1.73 - 1.79 (1 H,m), 1.93 (1 H,brs), 2.32 (3 H,s), 2.20 - 2.60(7 H,m), 2.76 (2 H,brs), 3.55 - 3.61 (1 H,m), 6.92 - 7.00 (4 H,m), 7.06 - 7.18 (2 H,m), 7.22 - 7.44 (7 H,m), 8.02 (1 H,s)。MS m/z:411 (C₂₈H₃₀N₂O+H)。 (Working Example 39) (-)-3-[(S)-1-[(2 and 3-dihydro benzofuran-5-yl) methyl]pyrrolidine-3-yl]-3-phenyl-1,3-dihydro indole -2-on (-)-3-phenyl-3-[(S)-pyrrolidine-3-yl]-1 and 3-dihydro indole -2-on (0.11 g:0.40 mmol), 2 and 3-dihydro-5-formyl benzofuran (0.15 g:1.00 mmol), borated hydrogen triacetic acid sodium (0.32 g:1.50 mmol), acetic acid (0.06 g) was agitated 3 hours under tetrahydrofuran (8 ml) middle chamber warm. You opened reaction mixture to ice water, made basic with sodium hydroxide water solution, extracted with chloroform, after water wash, dried with the anhydrous sodium sulfate. Under vacuum removing chloroform, it filtered white crystalline substance which was precipitated including ethylacetate, in residue which it acquires, after washing, dried with ethylacetate, 0.31 g acquired title compound. recrystallization it made crystalline substance (0.29 g:0.70 mmol) which it acquires including ethylacetate (32 ml), it filtered white wadded crystalline substance which was precipitated, after washing, dried with ethylacetate, 0.16 g (yield 55%) acquired title compound. 60 (1 H,m), 6.91 - 7.18

melting point:216.0-217.0 deg C [α]_D^{29.9}:-157.1 deg (C=0.52, CHCl₃)。

¹H-nmr (CDCl₃);de: 1.32 - 1.50 (1 H,m), 1.72 - 1.

96 (1 H,m), 2.20 - 2.34 (1 H,m), 2.37 - 2.46 (1 H,m), 2.49 - 2.62 (1 H,m), 2.65 - 2.74 (1 H,m), 3.16 (2 H,t,J=8.55 Hz), 3.24 - 3.66 (3 H,m), 4.53 (2 H,t,J=8.55 Hz), 6.67 (1 H,d,J=7.94 Hz), 6.

82 - 6.98 (2 H,m), 7.01 - 7.14 (2 H,m), 7.16 - 7.44 (7 H,m), 7.81 (1 H,s)。

MS m/z:411 (C₂₇H₂₆N₂O₂+H)。

0.09 g (yield 66%) it acquired (Working Example 40) (-)-3-[(S)-1-(2-picolyl)pyrrolidine-3-yl]-3-phenyl-1,3-dihydro indole -according to 2-on Working Example 39, (-)-3-phenyl-3-[(S)-pyrrolidine-3-yl]-1 and 3-dihydro indole -2-on (0.10 g:0.36 mmol) with pyridine-2-aldehyde (0.04 g:0.36 mmol) from, with title compound as crystalline

末として 0.09g(収率 66%)得た。

powder.

融点: 178.5-180.0°C

melting point: 178.5 - 180.0 °C

[α]_D27.7: -170.8° (C=0.71, CHCl₃).[α]_D27.7: -170.8 deg (C=0.71, CHCl₃).¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.31-1.52(1H, m), 1.77-2.

<SP>1</SP>H-nmr (CDCl<SB>3</SB>); de: 1.31 - 1.52 (1 H,m), 1.77 - 2.

05(1H, m), 2.25-2.40(1H, m), 2.47-2.54(1H,

1 H, 05 (1 H,m), 2.25 - 2.40 (1 H,m), 2.47 - 2.54

m), 2.58-2.72(1H, m), 2.76-2.84(1H, m), 3.3

m), 2.58 - 2.72 (1 H,m), 2.76 - 2.84 (1 H,m), 3.3

6-3.84(3H, m), 6.92(1H, d, J=7.94Hz), 6.97-

6 - 3.84 (3 H,m), 6.92 (1 H,d,J=7.94 Hz), 6.97 -

7.50(10H, m), 7.52-7.67(1H, m), 7.78-8.20(

7.50 (10 H,m) 7.52 - 7.67 (1 H,m), 7.78 - 8.20

1H, brs), 8.50(1H, d, J=3.05Hz)。

1 H,brs), 8.50 (1 H,d,J=3.05 Hz).

MS m/z: 370(C₂₄H₂₃N₃O+H).MS m/z: 370 (C₂₄H₂₃N₃O + H).

(実施例41)(-)-3-[(S)-1-(3-ピコリル)ピロリジン-3-

(S) - 1 - (3 -picolyl) pyrrolidine - 3 - (Working Example 41) (-) - 3 -

イル]-3-フェニル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン

yl]- 3 - phenyl - 1,3 -di hydro indole - 2 -on

実施例39に準じて、(-)-3-フェニル-3-[(S)-ピロリジン-3

(S) -pyrrolidine - 3 According to Working Example 39, (-) - 3 -phenyl - 3 -	
-イル]-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン(0.10g:0.36mmo	
0.10 g:0.36 mm o -yl]- 1,3 -di hydro indole - 2 -on	
l)とピリジン-3-アルデヒド(0.04g:0.36mmol)より、表題化	
l) and pyridine - 3 - aldehyde (0.04 g:0.36 mmol) from, title conversion	
合物を結晶性粉末として0.08g(収率61%)得た。	
0.08 g (yield 61 %) it acquired with compound as crystalline powder.	
融点: 184.3-186.0°C	
melting point: 184.3 - 186.0 °	
[α] _D 29.0: -153.9° (C=0.77, CHCl ₃).	
[α] _D 29.0: -153.9 deg (C=0.77, CHCl ₃).	
¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.31-1.52(1H, m), 1.77-2.	
<SP>1</SP>H-nmr (CDCl<SB>3</SB>); de: 1.31 - 1.52 (1 H, m), 1.77 - 2.	
02(1H, m), 2.23-2.76(4H, m), 3.31-3.68(3H,	
3 H, 02 (1 H, m), 2.23 - 2.76 (4 H, m), 3.31 - 3.68	
m), 6.92(1H, d, J=7.32Hz), 6.98-7.45(9H, m)	
m), 6.92 (1 H, d, J=7.32 Hz), 6.98 - 7.45 (9 H, m)	
, 7.51-7.68(1H, m), 7.82-8.1	
7.51 - 7.68 (1 H, m) 7.82 - 8.1	
1(1H, brs), 8.36-8.56(2H, m).	1 (1 H, brs), 8.36 - 8.56 (2 H, m).
MS m/z: 370 (C ₂₄ H ₂₃ N ₃ O+H).	MS m/z: 370 (C ₂₄ H ₂₃ N ₃ O+H).
(実施例 42)(-)-3-[(S)-1-(4-ピコリル)ピロリジン-3-イル]-3-フェニル-1,3-ジヒドロインドール-2-オン 実施例 39 に準じて、(-)-3-フェニル-3-[(S)-ピロリジン-3-イル]-1,3-ジヒドロインドール-2-オン (0.10g:0.36mmol)とピリジン-4-アルデヒド (0.04g:0.36mmol)より、表題化合物を結晶性粉末として0.08g(収率 58%)得た。	0.08 g (yield 58%) it acquired (Working Example 42) (-) - 3 - [(S) - 1 - (4 -picolyl) pyrrolidine-3- yl] - 3 -phenyl-1, 3- dihydro indole -according to 2-on Working Example 39, (-) - 3 -phenyl-3- [(S) -pyrrolidine-3- yl] - 1 and 3 -dihydro indole -2 -on (0.10 g:0.36 mmol) with pyridine-4- aldehyde (0.04 g:0.36 mmol) from, with title compound as crystalline powder.
融点: 149.8-150.5°C	

melting point: 149.8 - 150.5 °C
$[\alpha]_{D29.9} = -175.2^\circ$ (C=0.65, CHCl ₃).
$[\alpha]_{D29.9} = -175.2^\circ$ (C=0.65, CHCl ₃).
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.32-1.52 (1H, m), 1.79-2.
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.32-1.52 (1H, m), 1.79-2.
0.2 (1H, m), 2.25-2.42 (1H, m), 2.44-2.58 (2H,
2 H, 0.2 (1 H, m), 2.25 - 2.42 (1 H, m), 2.44 - 2.58
m), 2.67 (1H, t, J=9.16 Hz), 3.36-3.64 (3H, m)
m), 2.67 (1 H, t, J=9.16 Hz), 3.36 - 3.64 (3 H, m)
, 6.93 (1H, d, J=7.32 Hz), 7.02-7.48 (10H, m),
6.93 (1 H, d, J=7.32 Hz), 7.02 - 7.48 (10 H, m),
7.61-7.83 (1H, brs), 8.50 (2H, dd, J=4.27, 1.
2 H, dd, J=4.27, 1. 7.61 - 7.83 (1 H, brs), 8.50
22 Hz).
22 Hz).
MS m/z: 370 (C ₂₄ H ₂₃ N ₃ O + H).
MS m/z: 370 (C ₂₄ H ₂₃ N ₃ O + H).
(実施例43)(-)-3-[(S)-1-(6-メチル-2-ピコリル)ピロ
(S)-1-(6-methyl-2-picolyl)pyro (Working Example 43)(-)-3-
リジン-3-イル]-3-フェニル-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
lysine-3-yl]-3-phenyl-1,3-di hydro indole-2-on
実施例39に準じて、(-)-3-フェニル-3-[(S)-ピロリジン-3
(S)-pyrrolidine-3 According to Working Example 39, (-)-3-phenyl-3-
-イル]-1,3-ジヒドロインドール-2-オン (0.07g 0.25mmol)

0.07 g:0.25 mmol -yl]- 1,3 -di hydro indole - 2 -on	
)と6-メチル-2-ピリジンカルボキシアルデヒド(0.03g:0.25mm	
0.03 g:0.25 mm) With 6 -methyl- 2 - pyridine carboxy aldehyde	
ol)より、表題化合物を白色結晶性粉末として0.04g(収率36%)得た	
0.04 g (yield 36 %) it acquired from ol), with title compound as white crystalline powder	
°	
融点:147.5-149.3 deg C [α] _D ^{30.8} :-184.5 ° (C=0.24,CHCl ₃).	
melting point:147.5-149.3 deg C [;al] _D ^{30.8} :-184.5 deg (C=0.24, CHC l ₃).	
¹ H-NMR(CDCl ₃) δ : 1.30-1.48(1H,m), 1.80-2.02(1H,m), 2.24-2.42(1H,m), 2.43-2.56(4H,m), 2.58-2.70(1H,m), 2.72-2.86(1H,m), 3.41-3.78(3H,m), 6.91-7.00(2H,m), 7.03-7.44(9H,m), 7.44-7.53(1H,m), 8.00(1H,s).	
<sup>1H-nmr (CD Cl ₃);de: 1.30 - 1.48 (1 H,m), 1.80 - 2.02 (1 H,m), 2.24 - 2.42 (1 H,m), 2.43 - 2.56 (4 H,m), 2.58 - 2.70 (1 H,m), 2.72 - 2.86 (1 H,m), 3.41 - 3.78 (3 H,m), 6.91 - 7.00 (2 H,m), 7.03 - 7.44 (9 H,m), 7.44 - 7.53 (1 H,m), 8.00(1 H,s).	
MS m/z: 384 (C ₂₅ H ₂₅ N ₃ O + H).	
MS m/z:384 (C ₂₅ H ₂₅ N ₃ O + H).	
(実施例44)(-)-3-[(S)-1-(3-トリル)ピロリジン-3-イル]-1,3-ジヒドロインドール-2-オン	
(S) - 1 - (3 -tolyl) pyrrolidine - 3 - I (Working Example 44) (-) - 3 -	
ル]-3-フェニル-1,3-ジヒドロインドール-2-オン	
jp11]- 3 - phenyl - 1,3 -di hydro indole - 2 -on	
実施例39に準じて、(-)-3-フェニル-3-[(S)-ピロリジン-3-イル]-1,3-ジヒドロインドール-2-オン(0.10g:0.36mmo	
(S) -pyrrolidine - 3 According to Working Example 39, (-) - 3 -phenyl - 3 -	
-イル]-1,3-ジヒドロインドール-2-オン(0.10g:0.36mmo	
0.10 g:0.36 mm o -yl]- 1,3 -di hydro indole - 2 -on	
l)とm-トルアルデヒド(0.04g:0.36mmol)より、表題化合物を	
l) and m - tolualdehyde (0.04 g:0.36 mmol) from, title compound	
油状物質として0.13g(収率94%)得た。	

0.13 g (yield 94 %) it acquired as oil.	
[α] _D 28.8: -1375° (C=1.29, CHCl ₃).	
[α] _D 28.8:- 1375 deg (C=1.29,CHCl ₃).	
¹ H-NMR(CDCl ₃) δ : 1.27-1.49(1H, m), 1.80-1.	
<SP>1</SP>H-nmr (CDCl<SB>3</SB>);de: 1.27 - 1.49 (1 H,m), 1.80 - 1.	
98(1H, m), 2.31(3H, s), 2.18-2.36(1H, m), 2.	
98 (1 H,m), 2.31 (3 H,s), 2.18 - 2.36 (1 H,m), 2.	
38-2.79(3H, m), 3.27-3.69(3H, m), 6.91(1H,	
1 H, 38 - 2.79 (3 H,m), 3.27 - 3.69 (3 H,m), 6.91	
d, J=7.32Hz), 6.95-7.47(12H, m), 8.05-8.55	
d,J=7.32 Hz),6.95 - 7.47 (12 H,m), 8.05 - 8.55	
(1H, brs)。	
(1 H,brs).	
MS m/z:383(C ₂₆ H ₂₆ N ₂ O+H)。	
MS m/z:383 (C ₂₆ H ₂₆ N ₂ O + H).	
(実施例45)(-) - 3 - [(S) - 1 - (3-ニトロベンジル)ピロリジン	
(S) - 1 - (3 -nitrobenzyl) pyrrolidine (Working Example 45) (-) - 3 -	
- 3 -イル] - 3 - フェニル - 1, 3 - ジヒドロインドール - 2 - オン	
- 3 -yl]- 3 - phenyl - 1,3 -di hydro indole - 2 -on	
実施例39に準じて、(-) - 3 - フェニル - 3 - [(S) - ピロリジ	
(S) - pylori di According to Working Example 39, (-) - 3 -phenyl - 3 -	
ン - 3 - イル] - 1,3 - ジヒドロインドール - 2 - オン (0.10g:0.36mmol)と 3-ニトロベンズアルデヒド (0.05g:0.36mmol)より、表題化合物を油状物質 として0.14g(収率90%)得た。	0.14 g (yield 90%) it acquired l#n-3-x indole - 2 -on (0.10 g:0.36 mmol) with 3-nitro benzaldehyde (0.05 g:0.36 mmol) from, with title compound as oil. yl]-1, 3- dihydro
[α] _D ^{31.6} :-145.8° (C=1.33,CHCl ₃).	[α] _D ^{31.6} :-145.8 deg (C=1.33, CHCl ₃).

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.34-1.54(1H,m), 1.81-2.

02(1H,m), 2.34-2.68(4H,m), 3.34-3.78(3H,m),
6.93(1H,d,J=7.32Hz), 7.05-7.50(10H,m),
7.57(1H,d,J=7.94Hz), 7.86-8.29(2H,m)。

MS m/z:414(C₂₅H₂₃N₃O₃+H)。

(実施例 46)(-)3-[(S)-1-(4-ニトロベンジル)ピロリジン-3-イル]-3-フェニル-1,3-ジヒドロインドール-2-オン 実施例 39 に準じて、(-)-3-フェニル-3-[(S)-ピロリジン-3-イル]-1,3-ジヒドロインドール-2-オン(0.09g:0.32mmol)と 4-ニトロベンズアルデヒド(0.05g:0.36mmol)より、表題化合物を油状物質として 0.13g(収率 94%)得た。

<sup>1H-nmr (CD Cl₃);de: 1.34 - 1.54 (1 H,m), 1.81 - 2.

02 (1 H,m), 2.34 - 2.68 (4 H,m), 3.34 - 3.78 (3 H,m), 6.93 (1 H,d,J=7.32 Hz), 7.05 - 7.50 (10 H,m), 7.57(1 H,d,J=7.94 Hz), 7.86 - 8.29 (2 H,m).

MS m/z:414 (C₂₅H₂₃N₃O₃+H).

0.13 g (yield 94%) it acquired (Working Example 46) (-) - 3 - [(S) - 1 - (4 -nitrobenzyl) pyrrolidine-3- yl] - 3 -phenyl-1, 3- dihydro indole -according to 2 -on Working Example 39, (-) - 3 -phenyl-3- [(S) -pyrrolidine-3- yl] - 1 and 3 -dihydro indole -2 -on (0.09 g:0.32 mmol) with 4 -nitro benzaldehyde (0.05 g:0.36 mmol) from, with title compound as oil.

[α] _D 29.9: -137.1° (C=1.25, CHCl ₃).			
[α] _D 29.9: -137.1 deg (C=1.25, CHCl ₃).			
¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.29-1.52(1H, m),	1.77-2.		
<SP>1</SP>H-nmr (CDCl<SB>3</SB>);de: 1.29 - 1.52 (1 H,m),	1.77 - 2.		
04(1H, m), 2.26-2.75(4H	, m), 3.37-3.77(3H		
4 H 04 (1 H,m), 2.26 - 2. 75	3 H m),3.37 - 3.77		
m), 6.94(1H, d, J=7.32Hz), 7.02-7.57(10H,), 7.77-8.35(3H, m)。MS m/z:414(C ₂₅ H ₂₃ N ₃ O ₃ +H)。			m
m),6.94 (1 H,d,J=7.32 Hz), 7.02 - 7.57 (10 H,), 7.77 - 8.35 (3 H,m). MS m/z:414 (C ₂₅ H ₂₃ N ₃ O<SB>3</SB> + H).			m
(実施例47)(-)3-[(S)-1-	[(5-メチル)フルフリル]		
(S) - 1 - (Working Example 47) (-) - 3 -	[(5 -methyl) furfuryl]		

ピロリジン-3-イル]-3-フェニル-1,3-ジヒドロインドール-2-オン 実施例 39 に準じて、(-)-3-フェニル-3-[(S)-ピロリジン-3-イル]-1,3-ジヒドロインドール-2-オン(0.10g:0.36mmol)と 5-メチルフルフラール(0.04g:0.36mmol)より、表題化合物を油状物質として 0.11g(収率 85%)得た。

[α]_D^{31.5}: -140.4° (C=1.03, CHCl₃).

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.32-1.54(1H,m), 1.74-2.

05(1H,m), 2.09-2.29(1H,m), 2.24(3H,S), 2.

30-2.47(1H,m), 2.59-2.94(2H,m),
3.27-3.68(3H,m), 5.83(1H,brs), 5.97(1H,brs),
6.91(1H,d,J=7.94Hz), 6.95-7.10(1H,m),
7.14-7.44(7H,m), 8.05-8.65(1H,brs)。

0.11 g (yield 85%) it acquired pyrrolidine-3- yl]-3- phenyl-1, 3- dihydro indole - according to 2 -on Working Example 39, (-) - 3 -phenyl-3- [(S) -pyrrolidine-3- yl] - 1 and 3 -dihydro indole - 2 -on (0.10 g:0.36 mmol) with 5 -methyl furfural (0.04 g:0.36 mmol) from, with title compound as oil.

[α]_D^{31.5}: -140.4 deg (C=1.03, CHCl₃).

<sup>1H-nmr (CD Cl₃);de: 1.32 - 1.54 (1 H,m), 1.74 - 2.

05 (1 H,m), 2.09 - 2.29 (1 H,m), 2.24 (3 H,S), 2.

30 - 2.47 (1 H,m), 2.59 - 2.94 (2 H,m), 3.27 - 3.68 (3 H,m),
5.83 (1 H,brs), 5.97 (1 H,brs), 6.91(1 H,d,J=7.94 Hz), 6.95 -
7.10 (1 H,m), 7.14 - 7.44 (7 H,m), 8.05 - 8.65 (1 H,brs).

7.14-7.44(7H,m), 8.05-8.65(1H,brs)。

MS m/z:373(C₂₄H₂₄N₂O₂+H)。

(実施例 48)(-)-3-[(S)-1-[(4-メトキシ-3-メチル)ベンジル]ピロリジン-3-イル]-3-フェニル-1,3-ジヒドロインドール-2-オン 実施例 39 に準じて、(-)-3-フェニル-3-[(S)-ピロリジン-3-イル]-1,3-ジヒドロインドール-2-オン(0.10g:0.36mmol)と 4-メトキシ-3-メチルベンズアルデヒド(0.05g:0.6mmol)より、表題化合物を結晶性粉末として 0.1g(収率 67%)得た。

融点:207.5-208.7 deg C [α]_D^{28.2}:-152.7° (C=0.48,CHCl₃)。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.30-1.54(1H,m), 1.80-1.98(1H,m), 2.18(3H,s), 2.20-2.36(1H,m), 2.38-2.50(1H,m), 2.52-2.63(1H,m), 2.64-2.76(1H,m), 3.24-3.64(3H,m), 3.79(3H,s), 6.71(1H,d,J=7.94Hz), 6.91(1H,d,J=7.94Hz), 6.94-7.13(3H,m), 7.16-7.44(7H,m), 7.84-8.12(1H,brs)。

MS m/z:413(C₂₇H₂₈N₂O₂+H)。

(実施例 49)(-)-3-[(S)-1-(3-アミノベンジル)ピロリジン-3-イル]-3-フェニル-1,3-ジヒドロインドール-2-オン 実施例 16 に準じて、(-)-3-[(S)-1-(3-ニトロベンジル)ピロリジン-3-イル]-3-フェニル-1,3-ジヒドロインドール-2-オン(0.07g:0.14mmol)より表題化合物を非晶質物質として 0.03g(収率 46%)得た。

[α]_D^{31.1}:-176.9° (C=0.22,CHCl₃)。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.34-1.54(1H,m), 1.74-1.98(1H,m), 2.02-2.36(1H,m), 2.38-2.48(1H,m), 2.50-2.64(1H,m), 2.65-2.78(1H,m), 3.22-3.86(5H,m), 6.55(1H,d,J=7.94Hz), 6.58-6.72(2H,m), 6.91(1H,d,J=7.94Hz), 6.94-7.12(2H,m), 7.15-7.50(7H,m), 7.78-7.98(1H,brs)。

MS m/z:373 (C₂₄H₂₄N₂O₂+H)。

0.1 g (yield 67%) it acquired (Working Example 48) (-)-3-[(S)-1-[(4-methoxy-3-methyl)benzyl]pyrrolidine-3-yl]-3-phenyl-1,3-dihydro indole -according to 2-on Working Example 39, (-)-3-phenyl-3-[(S)-pyrrolidine-3-yl]-1 and 3-dihydro indole -2-on (0.10 g:0.36 mmol) with 4-methoxy-3-methyl benzaldehyde (0.05 g:0.6 mmol) from, with title compound as crystalline powder.

melting point:207.5-208.7 deg C [α]_D^{28.2}:-152.7 deg (C=0.48, CHC l₃).

¹H-nmr (CD Cl₃); δ : 1.30 - 1.54 (1 H,m), 1.80 - 1.98 (1 H,m), 2.18 (3 H,s), 2.20 - 2.36 (1 H,m), 2.38 - 2.50 (1 H,m), 2.52 - 2.63 (1 H,m), 2.64 - 2.76 (1 H,m), 3.24 - 3.64 (3 H,m), 3.79(3 H,s), 6.71 (1 H,d,J=7.94 Hz), 6.91 (1 H,d,J=7.94 Hz), 6.94 - 7.13 (3 H,m), 7.16 - 7.44 (7 H,m), 7.84 - 8.12 (1 H,brs).

MS m/z:413 (C₂₇H₂₈N₂O₂+H)。

0.03 g (yield 46%) it acquired (Working Example 49) (-)-3-[(S)-1-(3-amino benzyl)pyrrolidine-3-yl]-3-phenyl-1,3-dihydro indole -according to 2-on Working Example 16, (-)-3-[(S)-1-(3-nitrobenzyl)pyrrolidine-3-yl]-3-phenyl-1,3-dihydro indole -2-on (0.07 g: 0.14 mmol) from with title compound as amorphous substance.

[α]_D^{31.1}:-176.9 deg (C=0.22, CHC l₃).

¹H-nmr (CD Cl₃); δ : 1.34 - 1.54 (1 H,m), 1.74 - 1.98 (1 H,m), 2.02 - 2.36 (1 H,m), 2.38 - 2.48 (1 H,m), 2.50 - 2.64 (1 H,m), 2.65 - 2.78 (1 H,m), 3.22 - 3.86 (5 H,m), 6.55 (1 H,d,J=7.94 Hz), 6.58 - 6.72 (2 H,m), 6.91 (1 H,d,J=7.94 Hz), 6.94 - 7.12 (2 H,m), 7.15 - 7.50 (7 H,m), 7.78 - 7.98 (1 H,brs).

MS m/z: 384 (C ₂₅ , H ₂₅ N ₃ O + H)。		
MS m/z:384 (C ₂₅ , H ₂₅ N ₃ O + H)。		
(実施例50)(-)-3-	[(S)-1-	(4-アミノベンジル)ピロリジン
(Working Example 50) (-)-3-	(S)-1-	(4-amino benzyl) pyrrolidine
-3-イル]-3-フェニル-1,3-ジヒ		ドロインドール-2-オン
-3-yl]-3-phenyl-1,3-di		ド Roy ン doll -2-on

実施例 16 に準じて、(-)-3-[(S)-1-(4-ニトロベンジル)ピロリジン-3-イル]-3-フェニル-1,3-ジヒドロインドール-2-オン(0.08g:0.14mmol)より表題化合物を非晶質物質として 0.01g(収率 13%)得た。

$[\alpha]_D^{30.9}$: -167.4° (C=0.04, CHCl₃).

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.30-1.54(1H,m), 1.76-1.

96(1H,m), 2.12-2.32(1H,m), 2.36-2.44(1H,m),
2.46-2.62(1H,m), 2.63-2.74(1H,m),
3.16-3.70(5H,m), 6.60(2H,d,J=7.94Hz),
6.90(1H,d,J=7.94Hz), 6.92-7.12(3H,m), 7.14-7.

44(7H,m), 7.71(1H,s).

MS m/z: 384(C₂₅H₂₅N₃O+H).

(実施例 51)(-)-3-[(S)-1-(3-メトキシベンジル)ピロリジン-3-イル]-3-フェニル-1,3-ジヒドロインドール-2-オン 実施例 39 に準じて、(-)-3-フェニル-3-[(S)-ピロリジン-3-イル]-1,3-ジヒドロインドール-2-オン(0.08g:0.29mmol)と m-アニスアルデヒド(0.04g:0.29mmol)より、表題化合物を結晶性粉末として 0.08g(収率 67%)得た。

融点: 150.8-152.0 deg C $[\alpha]_D^{31.2}$: -139.5° (C=0.76, CHCl₃).

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.27-1.50(1H,m), 1.77-2.

01(1H,m), 2.21-2.37(1H,m), 2.41-2.61(2H,m),
2.64-2.79(1H,m), 3.29-3.67(3H,m), 3.77(3H,s),
6.59-6.94(4H,m), 6.98-7.47(9H,m),
7.95-8.88(1H,brs).

0.01 g (yield 13%) it acquired according to Working Example 16, (-) - 3 - [(S) - 1 - (4 - nitrobenzyl) pyrrolidine-3-yl] - 3-phenyl-1, 3- dihydro indole - 2 -on (0.08 g: 0.14 mmol) from with title compound as amorphous substance.

$[\alpha]_D^{30.9}$: -167.4 deg (C=0.04, CHCl₃).

¹H-nmr (CD Cl₃); de: 1.30 - 1.54 (1 H,m), 1.76 - 1.

96 (1 H,m), 2.12 - 2.32 (1 H,m), 2.36 - 2.44 (1 H,m), 2.46 - 2.62 (1 H,m), 2.63 - 2.74 (1 H,m), 3.16 - 3.70 (5 H,m), 6.60 (2 H,d,J=7.94 Hz), 6.90 (1 H,d,J=7.94 Hz), 6.92 - 7.12 (3 H,m), 7.14 - 7.

44 (7 H,m), 7.71 (1 H,s).

MS m/z: 384 (C₂₅H₂₅N₃O+H).

0.08 g (yield 67%) it acquired (Working Example 51) (-) - 3 - [(S) - 1 - (3 - methoxy benzyl) pyrrolidine-3-yl] - 3 - phenyl-1, 3- dihydro indole - according to 2 -on Working Example 39, (-) - 3 - phenyl-3- [(S) - pyrrolidine-3-yl] - 1 and 3 -dihydro indole -2 -on (0.08 g:0.29 mmol) with m-anise aldehyde (0.04 g:0.29 mmol) from, with title compound as crystalline powder.

melting point: 150.8-152.0 deg C $[\alpha]_D^{31.2}$: -139.5 deg (C=0.76, CHCl₃).

¹H-nmr (CD Cl₃); de: 1.27 - 1.50 (1 H,m), 1.77 - 2.

01 (1 H,m), 2.21 - 2.37 (1 H,m), 2.41 - 2.61 (2 H,m), 2.64 - 2.79 (1 H,m), 3.29 - 3.67 (3 H,m), 3.77 (3 H,s), 6.59 - 6.94 (4 H,m), 6.98 - 7.47 (9 H,m), 7.95 - 8.88 (1 H,brs).

MS m/z: 399 (C₂₆H₂₆N₂O₂+H).

MS m/z: 399 (C₂₆H₂₆N₂O₂+H).

(実施例 52)(-) - 3 - [(S) - 1 - (4-t-ブチルベンジル)ピロリ

(S) - 1 - (4 - t-butyl benzyl) pylori (Working Example 52) (-) - 3 -

ジン-3-イル]-3-フェニル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン

gin - 3 -yl]- 3 - phenyl - 1,3 -di hydro indole - 2 -on

実施例 39 に準じて、(-) - 3 - フェニル-3-[(S)-ピロリジン-3

(S) - pyrrolidine - 3 According to Working Example 39, (-) - 3 - phenyl - 3 -

-イル]-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン(0.10g:0.36mmo

0.10 g:0.36 mm o -yl]- 1,3 -di hydro indole - 2 -on

l)と4- <i>t</i> -ブチルベンズアルデヒド(0.06g:0.36mmol)より、
l) and 4 - <i>t</i> -butyl benzaldehyde (0.06 g:0.36 mmol) from,
表題化合物を油状物質として0.11g(収率70%)得た。
0.11 g (yield 70 %) it acquired with title compound as oil.
$[\alpha]_{D28.2}:-1254^{\circ}$ (C=1.06, CHCl ₃).
$[\alpha]_{D28.2}:-1254$ deg (C=1.06,CHCl ₃).
¹ H-NMR(CDCl ₃) δ : 1.29(9H, s), 1.26-1.54(1
1 <SP>1</SP>H-nmr (CDCl<SB>3</SB>);de: 1.29 (9 H,s), 1.26 - 1. 54
H, m), 1.61-2.05(1H, m), 2.14-2.35(1H, m), 2
H,m),1.61 - 2.05 (1 H,m), 2.14 - 2.35 (1 H,m), 2
.43-2.50(1H, m), 2.50-2.64(1H, m), 2.71-2.7
. 43 - 2.50 (1 H,m), 2.50 - 2.64 (1 H,m), 2.71 - 2.7
9(1H, m), 3.28-3.68(3H, m), 6.90(1H, d, J=7.
1 H,d,J=7. 9 (1 H,m), 3.28 - 3.68 (3 H,m), 6. 90
94Hz), 6.96-7.47(12H, m), 8.09-8.55(1H, br
1 H,br 94 Hz),6.96 - 7.47 (12 H,m), 8.09 - 8. 55
s)。
s)。
MS m/z: 425(C ₂₉ H ₃₂ N ₂ O+H)。
MS m/z:425 (C ₂₉ H ₃₂ N ₂ O + H).
(実施例53)(-)-3-ベンジル-[(S)-1-(6-メチル-2- π -ピ
6 -methyl- 2 - - π (S) - 1 -(Execution line 53) (-) - 3 -benzyl -
コリル)ピロリジン-3-イル]-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン
coli jp11)pyrrolidine - 3 -yl]- 1,3 -di hydro indole - 2 -on

実施例39に準じて、(－)－3－ベンジル－3－[(S)－ピロリジン－3	
(S) -pyrrolidine - 3 According to Working Example 39, (-) - 3 -benzyl - 3 -	
－イル]－1, 3－ジヒドロインドール－2－オン(0.05g/0.17mmol	
0.05 g 0.1 7 mmol -yl]- 1,3 -di hydro indole - 2 -on	
)、6-メチル－2－ピリジンカルホキシアルテヒド(0.02g/0.17mmo	
002 g/0.1 7 mm o) 6 -methyl- 2 - pyridine cull ホキ Xia ルテヒド	
l)より、表題化合物を淡紫色結晶性粉末として0.04g(収率63%)得た	
0.04 g (yield 63 %) it acquired from l), with title compound as pale violet crystalline powder	
。	
融点: 177.8－179.0℃	
melting point: 177.8 - 179.0 °C	
[α] _D ^{27.8} : -121.1° (C=0.32, CHCl ₃).	[α] _D ^{27.8} : -121.1 deg (C=0.32, CHCl ₃).
¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.72-2.08(2H,m), 2.24-2.50(2H,m), 2.52(3H,s), 2.68-2.98(3H,m), 3.06(1H,d,J=12.82Hz), 3.24(1H,d,J=12.82Hz), 3.67(1H,d,J=23.80Hz), 3.72(1H,d,J=23.80Hz), 6.61(1H,d,J=7.32Hz), 6.76-6.90(2H,m), 6.92-7.42(9H,m), 7.49-7.55(1H,m).	¹ H-nmr (CD Cl ₃); δ: 1.72 - 2.08 (2 H,m), 2.24 - 2.50 (2 H,m), 2.52 (3 H,s), 2.68 - 2.98 (3 H,m), 3.06 (1 H,d,J=12.82 Hz), 3.24 (1 H,d,J=12.82 Hz), 3.67 (1 H,d,J=23.80 Hz), 3.72 (1 H,d,J=23.80 Hz), 6.61 (1 H,d,J=7.32 Hz), 6.76 - 6.90 (2 H,m), 6.92 - 7.42 (9 H,m), 7.49 - 7.55 (1 H,m).
MS m/z: 398 (C ₂₆ H ₂₇ N ₃ O + H).	
MS m/z: 398 (C ₂₆ H ₂₇ N ₃ O + H).	
(参考例1) 3－フェニル－3－[(1－トシル)ピペリジン－4－イル]－1	
(Reference Example 1) 3 -phenyl - 3 - [(1 -tosyl) piperidine - 4 -yl] - 1	
, 3－ジヒドロインドール－2－オン	
3 -di hydro indole - 2 -on	
アルゴン気流下、3－フェニル－1, 3－ジヒドロインドール－2－オン(1	
l Under argon stream, 3 -phenyl - 1,3 -di hydro indole - 2 -on	

.88g:9mmol) のテトラヒドロフラン(70ml) 溶液に、塩 - 氷浴冷
. In tetrahydrofuran (70 ml) solution of 88 g:9 mmol), salt - ice bath cold
却下、n-ブチルリチウム - n-ヘキサン溶液(12ml:18mmol;1.5M
12 ml:18 mmol;1.5M Dismissal and n- butyl lithium - n- hexane solution
溶液)を10分間かけて滴下し、水浴下45分間攪拌した。この反応液にN-ト
10 min applying solution), it dripped, 45 min under water bath agitated. In this reaction mixture N - jp7
シル-4-ピペリジニルトシレート(3.69g:9mmol) のテトラヒドロ
tetrahydro of sill - 4 - bipyridinyl tosylate (3.69 g:9 mmol)
フラン(50ml) 溶液を加え、テトラヒドロフラン還流下に1時間攪拌した。
Including furan (50 ml) solution, 1 hour it agitated under tetrahydrofuran reflux.
冷却後反応液を酢酸を含む氷にあげ、ジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリ
ウムで乾燥した。ジクロロメタンを減圧留去し、得られた結晶性粉末を乾燥して
It dried with ウム. Drying crystalline powder which vacuum distillation does dichloromethane, acquires
表題化合物を2.95g(収率73%)得た。
title compound was acquired 2.95 g (yield 73 %).
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta: 1.09-1.20(1\text{H}, \text{m}), 1.50-1.$
$^1\text{H-nmr}(\text{CDCl}_3); \delta: 1.09 - 1.20 (1 \text{ H}, \text{m}), 1.50 - 1.$
$7.0(3\text{H}, \text{m}), 2.11-2.28(2\text{H}, \text{m}), 2.34-2.44(4\text{H},$
$4 \text{ H}, 7.0(3 \text{ H}, \text{m}), 2.11 - 2.28 (2 \text{ H}, \text{m}), 2.34 - 2.44$
$\text{m}), 3.69-3.82(2\text{H}, \text{m}), 6.93(1\text{H}, \text{d}, J=6.71\text{Hz})$
$\text{m}), 3.69 - 3.82 (2 \text{ H}, \text{m}), 6.93 (1 \text{ H}, \text{d}, J=6.71 \text{ Hz})$
$, 7.10-7.16(1\text{H}, \text{m}), 7.23-7.38(9\text{H}, \text{m}), 7.59($

7.10 - 7.16 (1 H,m) 7.23 - 7.38 (9 H,m), 7.59

2H, d, J=7.93Hz), 7.95 (1H,

1 H, 2 H,d,J=7.93 Hz),7.95

s)。

(参考例 2)3-フェニル-3-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン 参考例 1 で得られた 3-フェニル-3-[(1-トシル)ピペリジン-4-イル]-1,3-ジヒドロインドール-2-オン(2.45g:5.5mmol)及びフェノール(2.5g)を 47%臭化水素酸(25ml)中、還流下に 1 時間攪拌した。

冷却後反応液を n-ヘキサン-エーテル(1/1)混合物で抽出し、水層を 10%水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とした。

このアルカリ性水溶液をクロロホルム(30ml,20ml)により抽出し、無水炭酸ナトリウムで乾燥した。

クロロホルムを留去し、表題化合物を 1.61g(定量的収率)得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ:0.87-1.02(1H,m), 1.37-1.

52(3H,m), 2.53-2.70(3H,m), 2.94-3.08(2H,m), 6.91(1H,d,J=7.93Hz), 7.04-7.10(1H,m),7.21-7.47(7H,m), 8.00-10.50(1H,brs)。

(参考例 3)3-フェニル-3-[(S)-(1-トシル)ピロリジン-3-イル]-1,3-ジヒドロインドール-2-オン アルゴン気流下、3-フェニル-1,3-ジヒドロインドール-2-オン(0.63g;3mmol)のテトラヒドロフラン(25ml)溶液に、塩-氷浴冷却下、n-ブチルリチウム-n-ヘキサン溶液(4ml:6mmol;1.5M 溶液)を-2 deg C 以下で 5 分間かけて滴下し、-2 から 0 deg C で 30 分間攪拌した。

反応液に(S)-N-トシル-3-ピロリジニルトシレート(1.19g:3mmol)(特開平 2-282360 号公報参照)のテトラヒドロフラン(20ml)溶液を加え、1 時間攪拌した。

冷却後、反応液を少量の酢酸を含む氷にあげ、ジクロロメタン(50ml,20ml)により抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

ジクロロメタンを減圧留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1 から 3/2)に付し、先に得られた溶出部を濃縮し、TLC 上部スポット(展開溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1、Rf:0.19)に相

s)。

(Reference Example 2) 3 -phenyl-3- (piperidine-4- yl) - 1 and 3 -dihydro indole - 3 -phenyl-3- where itacquires with 2 -on Reference Example 1 [(1 -tosyl) piperidine-4- yl] - 1 and 3 -dihydro indole - 2 -on (2.45 g:5.5 mmol)and phenol (2.5 g) 1 hour was agitated in 47% hydrobromic acid (25 ml) and under the reflux.

After cooling reaction mixture was extracted with n-hexane-ether (1 / 1) mixture, the water layer was designated as alkaline with 10% sodium hydroxide water solution.

It extracted this alkaline aqueous solution with chloroform (30 ml,20 ml), dried with anhydrous sodium carbonate.

chloroform was removed, title compound was acquired 1.61 g (quantitative yield).

<sup>1H-nmr (CD Cl₃);de: 0.87 - 1.02 (1 H,m), 1.37 - 1.

52 (3 H,m), 2.53 - 2.70 (3 H,m), 2.94 - 3.08 (2 H,m), 6.91 (1 H,d,J=7.93 Hz), 7.04 - 7.10 (1 H,m), 7.21 -7.47 (7 H,m), 8.00 - 10.50 (1 H,brs).

(Reference Example 3) 3 -phenyl-3- [(S) - (1 -tosyl) pyrrolidine-3- yl] - 1.3 -dihydro indole - 2 -on argon stream under, 3 -phenyl-1, 3- dihydro theindole - 2 -on in tetrahydrofuran (25 ml) solution of (0.63 g;3 mmol), under salt-ice bath cooling, - 5 min applying n- butyl lithium-n-hexane solution (4 ml:6 mmol;1.5Msolution) with 2 deg C, or less itdripped, - from 2 30 min agitated with 0 deg C.

Side flowing down and 1 hour it agitated (S) -N- tosyl-3- pyrrolidinyl tosylate including the tetrahydrofuran (20 ml) solution of (1.19 g:3 mmol) (Japan Unexamined Patent Publication Hei 2- 282360 disclosure reference) to reaction mixture.

After cooling, you opened reaction mixture to ice which includes the acetic acid of trace, you extracted with dichloromethane (50 ml,20 ml), dried with the anhydrous sodium sulfate.

vacuum distillation doing dichloromethane, residue which it acquires it attached on silica gel column chromatography (eluting liquid: n- hexane/ethylacetate=2/1 to 3/2), it concentrated extracted part which is acquired first, itacquired diastereomer 0.27g (yield 21%) where polarity of title

当する表題化合物の極性の低いジアステレオマー-0.27g(収率 21%)を得た。

$[\alpha]_D^{27.8} : +76.2^\circ$ (C=1.31, CHCl₃).

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.64-1.82(2H,m), 2.44(3H,s), 2.81-2.88(1H,m), 3.09-3.42(4H,m), 6.92(1H,d,J=7.32Hz), 7.00-7.06(1H,m), 7.17-7.37(9H,m), 7.59(2H,d,J=7.94Hz), 9.25(1H,s).

続いて得られる TLC 下部スポット(Rf:0.15)に相当する溶出部を濃縮し、表題化合物の極性の高いジアステレオマー-0.68g(収率 52%)を得た。

$[\alpha]_D^{27.8} : -187.7^\circ$ (C=1.27, CHCl₃).

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.27-1.38(1H,m), 1.73-1.

86(1H,m), 2.47(3H,s), 3.03-19(3H,m), 3.23-3.36(2H,m), 6.92(1H,d,J=7.94Hz), 6.97-7.00(1H,m), 7.02-7.05(1H,m), 7.09-7.35(8H,m), 7.64(2H,m), 8.27(1H,s).

(参考例 4) 3-フェニル-3-[(S)-ピロリジン-3-イル]-1,3-ジヒドロインドール-2-オン 参考例 3 で得られた(+)-3-フェニル-3-[(S)-(1-トシル)ピロリジン-3-イル]-1,3-ジヒドロインドール-2-オン(極性の低いジアステレオマー、0.25g:0.58mmol)及びフェノール(0.25g)を 47%臭化水素酸(3ml)中、還流下に 1 時間攪拌した。

冷却後反応液を n-ヘキサン-エーテル(1/1)混合物で抽出し、水層を 8 規定水酸化ナトリウム水溶液によりアルカリ性とした。

このアルカリ性水溶液をジクロロメタン(10ml,10ml)で抽出し、無水炭酸ナトリウムで乾燥した。

ジクロロメタンを留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:ジクロロメタン/メタノール=3/1)に付し、表題化合物を 0.09g(収率 58%)得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.26-1.64(1H,m), 1.81-1.

93(1H,m), 2.57-2.64(1H,m), 2.77-3.00(3H,m), 3.32-3.44(1H,m), 6.90(1H,d,J=7.94Hz), 7.02-7.08(1H,m), 7.21-7.42(7H,m).

(参考例 5) (-)-3-フェニル-3-[(S)-ピロリジン-3-イル]-1,3-ジヒドロインドール-2-オン 参考例 3 で得られた(-)-3-フェニル-3-[(S)-(1-トシル)ピロリジン-3-イル]-1,3-ジヒドロインドール-2-オン(極性の高いジアステレオマー、0.65g:1.5mmol)を参考

compound which is suitable to TLC upper part spot (developing solvent: n-hexane/ethylacetate=2/1, Rf: 0.19) is low.

$[\alpha]_D^{27.8} : +76.2^\circ$ (C=1.31, CHCl₃).

¹H-nmr (CDCl₃) δ : 1.64 - 1.82 (2 H,m), 2.44 (3 H,s), 2.81 - 2.88 (1 H,m), 3.09 - 3.42 (4 H,m), 6.92 (1 H,d,J=7.32 Hz), 7.00 - 7.06 (1 H,m), 7.17 - 7.37 (9 H,m), 7.59 (2 H,d,J=7.94 Hz), 9.25 (1 H,s).

Consequently extracted part which is suitable to TLC bottom spot (Rf: 0.15) which is acquired was concentrated, diastereomer 0.68g (yield 52%) where polarity of title compound is high was acquired.

$[\alpha]_D^{27.8} : -187.7^\circ$ (C=1.27, CHCl₃).

¹H-nmr (CDCl₃) δ : 1.27 - 1.38 (1 H,m), 1.73 - 1.

86 (1 H,m), 2.47 (3 H,s), 3.03 - 19 (3 H,m), 3.23 - 3.36 (2 H,m), 6.92 (1 H,d,J=7.94 Hz), 6.97 - 7.00 (1 H,m), 7.02 - 7.05 (1 H,m), 7.09 - 7.35 (8 H,m), 7.64 (2 H,m), 8.27 (1 H,s).

(Reference line 4) 3-phenyl-3-[(S)-pyrrolidine-3-yl]-1,3-dihydro indole - with 2-on Reference Example 3 acquired (+)-3-phenyl-3-[(S)-(1-tosyl)pyrrolidine-3-yl]-1 and 3-dihydro indole - 2-on (diastereomer, 0.25g:0.58 mmol where polarity is low) and phenol (0.25 g) 1 hour was agitated in 47% hydrobromic acid (3 ml) and under reflux.

After cooling reaction mixture was extracted with n-hexane-ether (1 / 1) mixture, the water layer was designated as alkaline with 8 rule sodium hydroxide water solutions.

It extracted this alkaline aqueous solution with dichloromethane (10 ml,10 ml), dried with anhydrous sodium carbonate.

Removing dichloromethane, residue which it acquires it attached on the silica gel column chromatography (eluting liquid: dichloromethane/methanol=3/1), 0.09 g (yield 58%) acquired title compound.

¹H-nmr (CDCl₃) δ : 1.26 - 1.64 (1 H,m), 1.81 - 1.

93 (1 H,m), 2.57 - 2.64 (1 H,m), 2.77 - 3.00 (3 H,m), 3.32 - 3.44 (1 H,m), 6.90 (1 H,d,J=7.94 Hz), 7.02 - 7.08 (1 H,m), 7.21 - 7.42 (7 H,m).

(Reference Example 5) (-)-3-phenyl-3-[(S)-pyrrolidine-3-yl]-1 and 3-dihydro indole - it acquired with 2-on Reference Example 3 (-)-3-phenyl-3-[(S)-(1-tosyl)pyrrolidine-3-yl]-1 and 3-dihydro indole - 2-on according to Reference Example 4 treating (diastereomer, 0.65g:1.5

例 4 に準じて処理して、表題化合物を 0.40g(収率 95%)得た。

$[\alpha]_D^{25}:-170.6^\circ$ (C=1.0, CHCl₃).

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.23-1.36(1H,m), 1.77-1.90(1H,m), 2.77-2.85(3H,m), 3.00-3.07(1H,m), 3.30-3.44(1H,m), 6.93(1H,d,J=7.2Hz), 7.03-7.09(1H,m), 7.22-7.42(7H,m).

(参考例 6) N-[2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)エチル]ニペコチン酸メチル ニペコチン酸メチルエステル塩酸塩(3.59g:20mmol)、2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)エチルトシレート(6.37g:20mmol)、無水炭酸カリウム(5.53g:40mmol)をメタノール(100ml)中、還流下に 3 時間攪拌した。

冷却後、反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(溶離液:n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1)に付し、無色油状物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.39-1.79(3H,m), 1.84-2.

1.1(2H,m), 2.18-2.26(1H,m), 2.51-2.76(5H,m), 2.82-2.86(1H,m), 3.06-3.11(1H,m), 3.17(2H,t,J=8.55Hz), 3.68(3H,s), 4.54(2H,t,J=8.55Hz), 6.69(1H,d,J=8.55Hz), 6.92(1H,d,J=8.55Hz), 7.02(1H,s).

この油状物をエーテルに溶解し、4 規定塩化水素-酢酸エチル溶液を加え、析出した結晶性化合物を濾取し、エーテルで洗浄して白色結晶性粉末を 2.0g 得た。

次いでこの粉末をジクロロメタン-希水酸化ナトリウム水溶液中にあけ、ジクロロメタン層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ジクロロメタンを減圧留去し淡黄色油状物として表題化合物を 1.75g(収率 30%)得た。

(参考例 7) N-[2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)エチル]-3-ヒドロキシメチルピペリジン アルゴン気流下、水素化アルミニウムリチウム(0.45g:11.75mmol)のテトラヒドロフラン(20ml)懸濁液に氷浴冷却下、参考例 6 で得られた N-[2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)エチル]ニペコチン酸メチル(1.70g:5.87mmol)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液を 5 分間かけて滴下し、同温度で 45 分間攪拌した。

冷却後反応液に 8 規定水酸化ナトリウム水溶液(1ml)を加え、析出物を濾過により除去した。

mmol where polarity is high), title compound was acquired 0.40 g (yield 95%).

$[\alpha]_D^{25}:-170.6^\circ$ (C=1.0, CHCl₃).

¹H-nmr (CDCl₃); δ : 1.23 - 1.36 (1 H,m), 1.77 - 1.90 (1 H,m), 2.77 - 2.85 (3 H,m), 3.00 - 3.07 (1 H,m), 3.30 - 3.44 (1 H,m), 6.93 (1 H,d,J=7.2 Hz), 7.03 - 7.09 (1 H,m), 7.22 - 7.42 (7 H,m).

(Reference Example 6) N-[2-(2 and 3-dihydro benzofuran-5-yl) ethyl] nipecotic acid methyl nipecotic acid methyl ester acetate (3.59 g:20 mmol), 2-(2 and 3-dihydro benzofuran-5-yl) ethyl tosylate (6.37 g:20 mmol), anhydrous potassium carbonate (5.53 g:40 mmol) 3 hours was agitated in methanol (100 ml) and under reflux.

After cooling, it filtered reaction mixture, vacuum concentration did filtrate and the residue which is acquired it attached on silica gel column chromatograph galley fee (eluting liquid: n- hexane/ethylacetate=1/1), acquired colorless oil.

¹H-nmr (CDCl₃); δ : 1.39 - 1.79 (3 H,m), 1.84 - 2.

1.1 (2 H,m), 2.18 - 2.26 (1 H,m), 2.51 - 2.76 (5 H,m), 2.82 - 2.86 (1 H,m), 3.06 - 3.11 (1 H,m), 3.17 (2 H,t,J=8.55 Hz), 3.68 (3 H,s), 4.54 (2 H,t,J=8.55 Hz), 6.69 (1 H,d,J=8.55 Hz), 6.92 (1 H,d,J=8.55 Hz), 7.02 (1 H,s).

It melted this oil in ether, it filtered crystalline compound which was precipitated including 4 rule hydrogen chloride-ethylacetate solution, washed with ether and 2.0 g acquired white crystalline powder.

Next this powder was opened in dichloromethane-dilute sodium hydroxide aqueous solution, dichloromethane layer after drying, the dichloromethane vacuum distillation was done with anhydrous sodium sulfate and title compound 1.75 g (yield 30%) was acquired as pale yellow oil.

(Reference Example 7) N-[2-(2 and 3-dihydro benzofuran-5-yl) ethyl] - 3-hydroxymethyl piperidine argon stream under, under ice bath cooling, 5 min applying tetrahydrofuran (10 ml) solution of N-[2-(2 and 3-dihydro benzofuran-5-yl) ethyl] nipecotic acid methyl (1.70 g:5.87 mmol) which is acquired with Reference Example 6 in tetrahydrofuran (20 ml) suspension of lithium aluminum hydride (0.45 g:11.75 mmol), it dripped, 45 min agitated with same temperature.

After cooling including 8 rule sodium hydroxide water solution (1 ml), precipitate was removed in reaction mixture with filtration.

析出物をエーテルで洗浄し、濾液と合わせて得られたテトラヒドロフラン-エーテル混合溶液を飽和食塩水で洗浄後、炭酸ナトリウムで乾燥した。

混合溶液を減圧下濃縮し、白色結晶性粉末として表題化合物 N-[2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)エチル]-3-ヒドロキシメチルピペリジンを 1.41g(収率 92%)得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.11-1.22(1H,m), 1.56-1.85(4H,m), 2.07(1H,t), 2.21(1H,t), 2.47-2.59(3H,m), 2.69-2.80(3H,m), 2.89-2.94(1H,m), 3.17(2H,t,J=8.55Hz), 3.51-3.70(2H,m), 4.54(2H,td,J=8.55,3.66Hz), 6.70(1H,d,J=7.94Hz), 6.90-6.94(1H,m), 7.02(1H,s)。

(参考例 8) N-[2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)エチル]-3-ピペリジニルメチルトシレート 参考例 7 で得られた N-[2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)エチル]-3-ヒドロキシメチルピペリジンを (1.30g:4.97mmol)、トリエチルアミン (0.75ml:5mmol) のテトラヒドロフラン (20ml)-ジクロロメタン (5ml) 溶液に氷浴下トシルクロリド (1.42g:7.46mmol) を加え、室温下撹拌した。

反応液に氷-エーテルを加え、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水炭酸ナトリウムで乾燥した。

有機層を減圧留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液: n-ヘキサン/酢酸エチル=1/2 から 1/3)に付し、表題化合物を 0.94g(収率 45%)得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 0.96-1.07(1H,m), 1.51-2.00(6H,m), 2.44(3H,s), 2.46-2.50(2H,m), 2.63-2.69(2H,m), 2.76-2.87(2H,m), 3.17(2H,t,J=8.55Hz), 3.85-3.96(1H,m), 4.54(2H,t,J=8.55Hz), 6.69(1H,d,J=7.94Hz), 6.90(1H,d,J=8.55Hz), 7.01(1H,s), 7.35(2H,d,J=7.94Hz), 7.79(2H,d,J=7.94Hz)。

(参考例 9) 2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)エチルトシレート 2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)エタノール(33.5g:0.204mol)(特開平 2-282360 号公報参照)、トリエチルアミン(31ml)のテトラヒドロフラン(400ml)溶液に氷冷下トシルクロリド (38.9g:1.1 等量)を加えた後、室温下撹拌した。

反応液に水-エーテルを加え、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水炭酸ナトリウムで乾燥した。

precipitate was washed with ether, adjusting to filtrate, tetrahydrofuran-ether mixed solution which is acquired with saturated saline after washing, was dried with the sodium carbonate.

mixed solution under vacuum was concentrated, title compound N-[2-(2 and 3 -dihydro benzofuran-5-yl) ethyl] - 3 -hydroxymethyl piperidine 1.41 g (yield 92%) were acquired as white crystalline powder.

<sup>1H-nmr (CD Cl₃); de: 1.11 - 1.22 (1 H,m), 1.56 - 1.85 (4 H,m), 2.07 (1 H,t), 2.21 (1 H,t), 2.47 - 2.59 (3 H,m), 2.69 - 2.80 (3 H,m), 2.89 - 2.94 (1 H,m), 3.17 (2 H,t,J=8.55 Hz), 3.51 - 3.70 (2 H,m), 4.54(2 H,td,J=8.55,3.66 Hz), 6.70 (1 H,d,J=7.94 Hz), 6.90 - 6.94 (1 H,m), 7.02 (1 H,s).

(Reference line 8) N-[2-(2 and 3 -dihydro benzofuran-5-yl) ethyl] - N- which is acquired with 3 -bipyridinyl methyl tosylate Reference Example 7 [2-(2 and 3 -dihydro benzofuran-5-yl) ethyl] - 3-hydroxymethyl piperidine (1.30 g:4.97 mmol), tetrahydrofuran of triethylamine (0.75 ml:5 mmol) (20 ml) -dichloromethane under room temperature itagitated to (5 ml) solution including tosyl chloride (1.42 g:7.46 mmol) under ice bath.

In reaction mixture organic layer with saturated saline after washing, was dried with anhydrous sodium carbonate including ice-ether.

vacuum distillation doing organic layer, residue which it acquires it attached on silica gel column chromatography (eluting liquid: n- hexane/ethylacetate=1/2 to 1/3), 0.94 g (yield 45%) acquired title compound.

<sup>1H-nmr (CD Cl₃); de: 0.96 - 1.07 (1 H,m), 1.51 - 2.00 (6 H,m), 2.44 (3 H,s), 2.46 - 2.50 (2 H,m), 2.

63 - 2.69 (2 H,m), 2.76 - 2.87 (2 H,m), 3.17 (2 H,t,J=8.55 Hz), 3.85 - 3.96 (1 H,m), 4.54 (2 H,t,J=8.55 Hz), 6.69(1 H,d,J=7.94 Hz), 6.90 (1 H,d,J=8.55 Hz), 7.01 (1 H,s), 7.35 (2 H,d,J=7.94 Hz), 7.79 (2 H,d,J=7.94 Hz)。

(Reference Example 9) 2-(2 and 3 -dihydro benzofuran-5-yl) ethyl tosylate 2-(2 and 3 -dihydro benzofuran-5-yl) ethanol (33.5 g:0.204 mol) (Japan Unexamined Patent Publication Hei 2- 282360 disclosure reference), after adding under ice cooling tosyl chloride (38.9 g:1.1 equivalent) to the tetrahydrofuran (400 ml) solution of triethylamine (31 ml), under room temperature it agitated.

In reaction mixture organic layer with saturated saline after washing, was dried with anhydrous sodium carbonate including water -ether.

有機層を減圧下留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:n-ヘキサン/酢酸エチル=6/1 から 3/1)に付し、表題化合物を 49.

18g(収率 76%)得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ :2.44(3H,s), 2.87(2H,t,J=7.32Hz), 3.14(2H,t,J=8.55Hz), 4.15(2H,t,J=7.32Hz), 4.54(2H,td,J=8.55,3.05Hz), 6.65(1H,d,J=7.93Hz), 6.82(1H,dd,J=7.93,1.83Hz), 6.94(1H,s), 7.28(2H,d,J=8.55Hz), 7.69(2H,d,J=8.55Hz)。

(参考例 10) 2,3-ジヒドロ-5-ホルミルベンゾフラン 2、3-ジヒドロベンゾフラン(10.65g:0.089mol)の N,N-ジメチルホルムアミド(70ml)溶液にオキシ塩化リン(15.5g:0.101mol)及び N,N-ジメチルホルムアミド(45ml)から調製したビルスマイヤー試薬を 100 から 105 deg C で 2 時間かけて加えた後、同温度で 8 時間攪拌した。

冷却後反応液を氷水にあげ、8 規定水酸化ナトリウム水溶液によりアルカリ性とし、酢酸エチル-エーテルの混合溶媒で抽出した。

有機層を 3 回水洗し、さらに飽和食塩水で洗浄後、炭酸カリウムで乾燥した。

有機層を減圧下留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:n-ヘキサン/酢酸エチル=5/1)に付し、淡黄色油状化合物として表題化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ :3.27(2H,t,J=8.55Hz), 4.69(2H,t,J=8.55Hz), 6.88(1H,d,J=8.55Hz), 7.67(1H,d,J=7.94Hz), 7.75(1H,d,J=1.22Hz), 9.83(1H,s)。

(参考例 11) 3-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)アクリル酸エチル ジエチルホスホノ酢酸エチルエステル(1.58g:7.05mmol)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液を室温下、60%油性水素化ナトリウム(0.27g:6.73mmol)のテトラヒドロフラン(25ml)懸濁液に加え、次いでテトラヒドロフラン還流下に 10 分間攪拌した。

冷却後 2,3-ジヒドロ-5-ホルミルベンゾフラン(0.95g:6.41mmol)のテトラヒドロフラン(25ml)溶液を加え、還流下に 2 時間攪拌した。

冷却後反応液に氷を加え、エーテルで抽出した。

エーテル層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水炭酸カリウムで乾燥した。

エーテルを減圧下留去して表題化合物 1.38g(収率 76%)を得た。

Under vacuum removing organic layer, residue which it acquires to attach on silica gel column chromatography (eluting liquid: n- hexane/ethylacetate=6/1 to 3/1), title compound 49.

18 g (yield 76%) it acquired.

¹H-nmr (CD Cl₃);δ: 2.44 (3 H,s), 2.87 (2 H,t,J=7.32 Hz), 3.14 (2 H,t,J=8.55 Hz), 4.15 (2 H,t,J=7.32 Hz), 4.54 (2 H,td,J=8.55,3.05 Hz), 6.65 (1 H,d,J=7.93 Hz), 6.82 (1 H,dd,J=7.93,1.83 Hz), 6.94 (1 H,s), 7.28 (2 H,d,J=8.55 Hz), 7.69 (2 H,d,J=8.55 Hz).

(Reference Example 10) 2 and 3 -dihydro-5-formyl benzofuran 2, 3-dihydro benzofuran in N, N-dimethylformamide (70 ml) solution of (10.65 g:0.089 mol) phosphorous oxychloride (15.5 g: 0.1 01 mol) and 2 hours applying Vilsmeier reagent which is manufactured from N, N-dimethylformamide (45 ml) with 100 to 1 05 deg C, after adding, 8 -hour it agitated with same temperature.

After cooling you opened reaction mixture to ice water, you made alkaline with 8 rule sodium hydroxide water solutions, extracted with mixed solvent of ethylacetate-ether.

thrice water wash it did organic layer, furthermore with saturated saline after washing,dried with potassium carbonate.

Under vacuum removing organic layer, residue which it acquires it attached on silica gel column chromatography (eluting liquid: n- hexane/ethylacetate=5/1), it acquired title compound as pale yellow oily compound.

¹H-nmr (CD Cl₃);δ: 3.27 (2 H,t,J=8.55 Hz), 4.69 (2 H,t,J=8.55 Hz), 6.88 (1 H,d,J=8.55 Hz), 7.67 (1 H,d,J=7.94 Hz), 7.75 (1 H,d,J=1.22 Hz), 9.83 (1 H,s).

(Reference Example 11) 3 - tetrahydrofuran (10 ml) solution of (2 and 3 -dihydro benzofuran-5-yl) ethyl acrylate ethyl diethylphosphonoacetate ester (1.58 g:7.05 mmol) under room temperature, in addition to tetrahydrofuran (25 ml) suspension of 60% oil sodium hydroxide (0.27 g:6.73 mmol), 10 min it agitated next under tetrahydrofuran reflux.

After cooling 2 and 3 -dihydro-5-formyl benzofuran including tetrahydrofuran (25 ml) solution of (0.95 g:6.41 mmol), 2 hours it agitated under reflux.

After cooling in reaction mixture it extracted with ether including the ice.

sequential you washed ether layer with water, and saturated saline dried with anhydrous potassium carbonate.

Under vacuum removing ether, it acquired title compound

率 9S%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.33(3H,t,J=7.33Hz), 3.22(2H,t,J=8.55Hz), 4.25(2H,q,J=7.33H), 4.62(2H,t,J=8.55Hz), 6.27(1H,d,J=15.87Hz), 6.78(1H,d,J=8.54Hz), 7.27-7.32(1H,m), 7.40(1H,s), 7.63(1H,d,J=15.87Hz)。

(参考例 12) 3-(2,3-ジヒドロフラン-5-イル)プロピオン酸エチル 3-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)アクリル酸エチルエステル(1.38g:6.4mmol)のエタノール(30ml)溶液に 10%パラジウム炭素(0.20g)を加え、水素気流下で攪拌した。

計算量の水素消費後、濾過し、濾液を減圧濃縮し、無色油状物として表題化合物 1.36g(収率 96%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.24(3H,t,J=7.33Hz), 2.57(2H,t,J=8.55Hz), 2.87(2H,t,J=7.94Hz), 3.17(2H,t,J=8.55Hz), 4.12(2H,q,J=7.33Hz), 4.54(2H,t,J=8.55Hz), 6.92(1H,d,J=7.93Hz), 7.04(1H,s)。

(参考例 13) 3-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)プロパノール アルゴン気流下、水素化アルミニウムリチウム(0.28g:7.35mmol)のテトラヒドロフラン(20ml)懸濁液に氷冷下、3-(2,3-ジヒドロフラン-5-イル)プロピオン酸エチルエステル(1.35g:6.13mmol)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液を 5 分間かけて滴下し、同温度で 4.5 時間攪拌した。

反応液に水(0.5ml)を、次いで 8 規定水酸化ナトリウム水溶液(5ml)を注意深く加えた後不溶物をセライトにより除去した。

濾液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水炭酸カリウムで乾燥した。

テトラヒドロフランを減圧留去し、無色油状物として表題化合物 0.98g(収率 90%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.86(2H,q), 2.64(2H,t), 3.17(2H,t), 3.66(2H,t), 4.54(2H,t), 6.70(1H,d), 6.93(1H,d), 7.03(1H,s)。

(参考例 14) 3-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)プロピルトシレート 3-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)プロパノール(0.97g:5.44mmol)、トリエチルアミン(1.1ml:7.1mmol)のテトラヒドロフラン(20ml)溶液に氷冷下トシルクロリド(1.35g:7.1mmol)を数回に分けて加え、室温下攪拌した。

反応液を氷水にあげ、エーテルにより抽出した。

1.38g (yield 9S%) .

¹H-nmr (CD Cl₃); de: 1.33 (3 H,t,J=7.33 Hz), 3.22 (2 H,t,J=8.55 Hz), 4.25 (2 H,q,J=7.33 H), 4.62 (2 H,t,J=8.55 Hz), 6.27 (1 H,d,J=15.87 Hz), 6.78 (1 H,d,J=8.54 Hz), 7.27 - 7.32 (1 H,m), 7.40 (1 H,s), 7.63 (1 H,d,J=15.87 Hz).

(Reference Example 12) 3 - To ethanol (30 ml) solution of (2 and 3 -dihydro furan-5-yl) ethyl propionate 3- (2 and 3 -dihydro benzofuran-5-yl) ethyl acrylate ester (1.38 g:6.4 mmol) it agitated under hydrogen stream including 10% palladium-carbon (0.20 g).

After hydrogen consuming of calculated amount, it filtered, vacuum concentration did the filtrate, it acquired title compound 1.36g (yield 96%) as colorless oil.

¹H-nmr (CD Cl₃); de: 1.24 (3 H,t,J=7.33 Hz), 2.57 (2 H,t,J=8.55 Hz), 2.87 (2 H,t,J=7.94 Hz), 3.17 (2 H,t,J=8.55 Hz), 4.12 (2 H,q,J=7.33 Hz), 4.54 (2 H,t,J=8.55 Hz), 6.92 (1 H,d,J=7.93 Hz), 7.04 (1 H,s).

(Reference Example 13) 3 - Under (2 and 3 -dihydro benzofuran-5-yl) propanol argon stream, 5 min applying tetrahydrofuran (10 ml) solution of the under ice cooling, 3- (2 and 3 -dihydro furan-5-yl) propionic acid ethyl ester (1.35 g:6.13 mmol) in tetrahydrofuran (20 ml) suspension of lithium aluminum hydride (0.28 g:7.35 mmol), it dripped, 4.5 hours agitated with same temperature.

After 8 rule sodium hydroxide water solution (5 ml) note adding water (0.5 ml), to reaction mixture next deeply, insoluble matter was removed with celite.

sequential you washed filtrate with water, and saturated saline dried with anhydrous potassium carbonate.

tetrahydrofuran vacuum distillation was done, title compound 0.98g (yield 90%) was acquired as colorless oil.

¹H-nmr (CD Cl₃); de: 1.86 (2 H,q), 2.64 (2 H,t), 3.17 (2 H,t), 3.66 (2 H,t), 4.54 (2 H,t), 6.70 (1 H,d), 6.93 (1 H,d), 7.03 (1 H,s).

(Reference Example 14) 3 - (2 and 3 -dihydro benzofuran-5-yl) propyl tosylate 3- (2 and 3 -dihydro benzofuran-5-yl) propanol (0.97 g:5.44 mmol), dividing under ice cooling tosyl chloride (1.35 g:7.1 mmol) into several times in tetrahydrofuran (20 ml) solution of triethylamine (1.1 ml:7.1 mmol), it added, under room temperature agitated.

You opened reaction mixture to ice water, you extracted with ether.

エーテル層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水炭酸ナトリウムで乾燥した。

エーテルを減圧留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:n-ヘキサン/酢酸エチル=5/1)に付し、無色油状物として表題化合物 142g(収率 79%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.85-1.96(2H,m), 2.6(3H,s), 2.57(2H,t), 3.14(2H,t), 4.02(2H,t), 4.52(2H,t), 6.64(1H,d), 6.79(1H,d), 6.90(1H,s), 7.34(4H,d), 7.78(2H,d)。

(参考例 15) 3-ベンジル-1,3-ジヒドロインドール-2-オン アルゴン気流下、オキシインドール (5.50g:40mmol) のテトラヒドロフラン(200ml) 溶液に氷冷下、n-ブチルリチウム-n-ヘキサン溶液 (50ml:80.0mmol; 1.60M 溶液) を 20 分間で加え、その後攪拌した。

1 時間後ベンジルブロミド(3.42g:20mmol) のテトラヒドロフラン(20ml) 溶液を 5 分間で加え、その後室温下に攪拌した。

反応混合物に氷およびジクロロメタンを加え、ついで 6N 塩酸にて酸性とし有機層を得た。

この有機層を水洗後無水炭酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下に濃縮した。

得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。

n-ヘキサン:酢酸エチル=6:1~4:1 溶出部を濃縮し、選られた粉末状化合物をジイソプロピルエーテルにて集め、白色粉末として表題化合物を 1.05g(収率 24%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.90-2.98(1H,m), 3.46-3.

53(1H,m), 3.73-3.78(1H,m), 6.73-6.92(3H,m), 7.13-7.29(6H,m), 8.65(1H,s)。

(参考例 16) 3-(2-ピリジル)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン アルゴン気流下 0 deg C 以下を保ちながらオキシインドール(4.3g:31.3mmol) のテトラヒドロフラン(100ml) 溶液に n-ブチルリチウム-n-ヘキサン溶液(37.7ml:62.6mmol; 1.66M 溶液) を滴下し、10 分間攪拌した。ついで 2-ブロモピリジン(2.47g:15.7mmol) のテトラヒドロフラン(15ml) 溶液を加え、加熱還流下 1 時間攪拌した。

反応液を氷水にあげ、酢酸エチルで抽出、水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下濃縮して得られた残留物に酢酸エチルを加え、析出した粉末状物質を濾取し、酢酸エチ

ether layer with water and saturated saline after sequential washing, was dried with anhydrous sodium carbonate.

vacuum distillation doing ether, residue which it acquires it attached on silica gel column chromatography (eluting liquid: n- hexane/ethylacetate=5/1), it acquired title compound 142g (yield 79%) as colorless oil.

¹H-nmr (CD Cl₃);de: 1.85 - 1.96 (2 H,m), 2.6 (3 H,s), 2.57 (2 H,t), 3.14 (2 H,t), 4.02 (2 H,t), 4.52(2 H,t), 6.64 (1 H,d), 6.79 (1 H,d), 6.90 (1 H,s), 7.34 (4 H,d), 7.78 (2 H,d).

(Reference Example 15) 3 -benzyl-1, 3- dihydro indole - 2 -on argon stream under, it added under ice cooling、 n- butyl lithium-n- hexane solution (50 ml:80.0 mmol; 1.60M solution) to the tetrahydrofuran (200 ml) solution of oxy indole (5.50 g:40 mmol) with 20 min, after that agitated.

It added tetrahydrofuran (20 ml) solution of benzyl bromide (3.42 g:20 mmol) of 1 hour later with 5 min, after that agitated under room temperature.

In reaction mixture it made acidic next with 6 N hydrochloric acid including ice and dichloromethane, acquired organic layer.

This organic layer with anhydrous sodium carbonate after water wash was concentrated after drying and under vacuum.

residue which it acquires it attached on silica gel column chromatography.

n- hexane: ethylacetate=6:1~4 : 1 extracted part was concentrated, powder compound which is selected was gathered with diisopropyl ether , title compound 1.05 g (yield 24%) were acquired as white powder.

¹H-nmr (CD Cl₃);de: 2.90 - 2.98 (1 H,m), 3.46 - 3.

53 (1 H,m), 3.73 - 3.78 (1 H,m), 6.73 - 6.92 (3 H,m), 7.13 - 7.29 (6 H,m), 8.65 (1 H,s).

(Reference line 16) 3 - While (2 -pyridyl) - 1 and 3 -dihydro indole - 2 -on argon stream maintaining below lower 0 deg C, it dripped n- butyl lithium-n- hexane solution (37.7 ml:62.6 mmol; 1.66M solution) to tetrahydrofuran (100 ml) solution of oxy indole (4.3 g: 31.3 mmol), 10 min agitated. Next 1 hour under heating and refluxing it agitated 2 -bromo pyridine including tetrahydrofuran (15 ml) solution of (2.47 g:15.7 mmol).

You opened reaction mixture to ice water, extracted with ethylacetate, after the water wash, dried with anhydrous sodium sulfate.

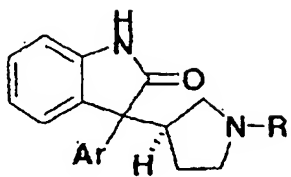
Under vacuum concentrating, it filtered powder quality which was precipitated including ethylacetate, in residue which it

ルで洗浄後、乾燥し、淡褐色粉末として表題化合物を 1.21g(収率 18.3%)得た。

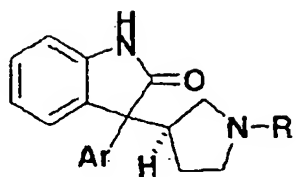
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ :6.54-6.75(1H,m),
6.78-7.02(3H,m), 7.31-7.50(1H,m),
7.51-7.64(1H,m), 7.66-7.81(1H,m),
8.07(1H,d,J=6.10Hz), 10.33(1H,s), 14.88(1H,S)。

acquires,after washing, dried with ethylacetate, 1.21 g (yield 18.3%) it acquired the title compound as light brown powder.

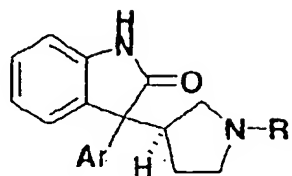
<sup>1H-nmr (DMSO-d₆);de: 6.54 - 6.75 (1 H,m), 6.78 - 7.02 (3 H,m), 7.31 - 7.50 (1 H,m), 7.51 -7.64 (1 H,m), 7.66 - 7.81 (1 H,m), 8.07 (1 H,d,J=6.10 Hz), 10.33 (1 H,s), 14.88 (1 H,S).



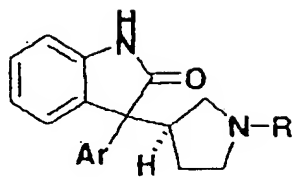
实施例	A r	R
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
11		



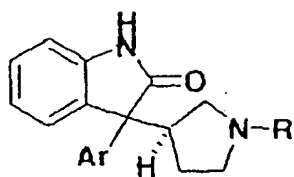
実施例	Ar	R
12		
13		
14		
15		
16		
17		
18		
19		
20		



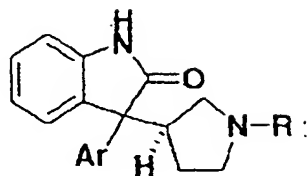
实施例	Ar	R
21		
22		
23		
24		
25		
26		
27		
28		
29		



実施例	Ar	R
30		
31		
32		
33		
34		
35		
36		
37		
38		



实施例	A r	R
3 9		
4 0		
4 1		
4 2		
4 3		
4 4		
4 5		
4 6		
4 7		



実施例	Ar	R
48		
49		
50		
51		
52		
53		

発明の効果 1. 摘出モルモット回腸縦走筋に対するムスカリン M_3 拮抗作用 ハートレー系モルモットの後頭部を殴打、放血して屠殺し、直ちに腸間膜を切除しながら回腸を摘出した。

回腸中の内容物を十分に洗浄後、その内腔に直径 5 から 7mm のガラス棒を挿入し、腸管膜附着部に沿って縦走筋のみをカミソリで切断し、綿棒を縦走筋と輪状筋の境界部に当て、組織が乾燥しないように注意しながら縦走筋を剥離し標本とした。

back of head of muscarinic M_3 antagonist action Hartley type Cavia (guinea pig) for Effect of Invention 1. avulsion Cavia (guinea pig) ileum traversing muscle assaulting and bleeding while slaughter doing, excising film between intestines at once avulsion it did ileum.

contents in ileum while in fully after washing, in bore inserting glass rod of 7 mm from diameter 5, cutting off only traversing muscle with razor blade alongside mesenterium deposit section, applying cotton swab to boundary section of traversing muscle and wheel muscle, that organization does not dry, noting, traversing muscle it peeled off and made preparation.

この標本を 37 deg C で保温し、95%O₂-5%CO₂ を通じたクレブス炭酸緩衝液で満たした 10ml オルガンバスに静止張力 1g で懸垂した後、60 分間の安定期間をおいた。

カルバコールによる収縮反応を累積法を用い、10⁻⁹M より公比 3 で等張性に測定した。

測定後速やかに標本を洗浄し、次の収縮反応まで 45 分間の安定期間をおいた。

カルバコールによる収縮反応の EC₅₀ が安定した時点をコントロールとした。

また、被験化合物は、カルバコール適用の 15 分前に適用し、被験化合物の親和性(pA₂)は、シルド法 (Arunlakshana, O. and Schild, H. O.: Brit. J. Pharmacol., 14, 48-58 (1959)) により求めた。

結果を表 1 に示す。

2. 摘出モルモット膀胱に対するムスカリン M₃拮抗作用 ハートレー系雄性モルモットの後頭部を殴打、放血して屠殺し、開腹した後、下腹部に見える膀胱の尖部をピンセットで軽く摘み上げながら膀胱三角部で切断して摘出し、栄養液中に浸した。

正中に切開した後、長さ 10~15mm、幅 3~5mm の筋縦割条片とした。

その後、粘膜組織を眼科用ハサミで剥離し、標本として用いた。

この標本を 37 deg C で保温し 95%O₂-5%CO₂ を通じたクレブス炭酸緩衝液で満たした 10ml マグナス槽に静止張力 1g で懸垂した後、60 分間の安定期間をおいた。

カルバコールによる収縮反応を累積法を用い、10⁻⁸M より公比 3 で等張性に測定した。

測定後速やかに標本を洗浄し、次の収縮反応まで 45 分間の安定期間をおいた。

カルバコールによる収縮反応の EC₅₀ が安定した時点をコントロールとした。

また被験化合物は、カルバコール適用の 15 分前に適用した。

なお被験化合物の親和性(pA₂)は、回腸の場合と同様にして求めた。

temperature-holding it did this preparation with 37 deg C, in 10 ml organ bath which are filled up with Krebs carbon dioxide buffer which leads 95% O₂-5%CO₂ suspension after doing, it put in place between stable period of 60 min with stationary tension 1g.

With carbachol contraction reaction from 10⁻⁹M with multiplier 3 was measured in isotonicity making use of cumulative method.

After measuring you washed preparation rapidly, put between stable period of 45 min up to next contraction reaction.

time point which EC₅₀ of contraction reaction stabilizes with the carbachol was controlled.

In addition, compound being tested applied 15 min ago of carbachol application, sought affinity (pA₂) of compound being tested, with Schild method (Arunlakshana, O. and Schild, H. O.: Brit. J. Pharmacol., 14, 48-58 (1959)).

Result is shown in Table 1.

back of head of muscarinic M₃ antagonist action Hartley type male Cavia (guinea pig) for 2. avulsion Cavia (guinea pig) bladder assaulting and bleeding while slaughter doing, open abdomen after doing, knob increasing the tip section of bladder which is visible in lower abdomen lightly with the forceps, cutting off in bladder triangle section, avulsion it did, soaked in nutrition liquid.

incision after doing, it made muscle meridional cleavage strip of length 10~15 mm, width 3~5 mm in median.

After that, mucosal tissue it peeled off with scissors for ophthalmology, it used as preparation.

temperature-holding it did this preparation with 37 deg C and in 10 ml magnetic jar tanks which are filled up with Krebs carbon dioxide buffer which leads 95%O₂-5%CO₂ suspension after doing, it put in place between stable period of 60 min with stationary tension 1g.

With carbachol contraction reaction from 10⁻⁸M with multiplier 3 was measured in isotonicity making use of cumulative method.

After measuring you washed preparation rapidly, put between stable period of 45 min up to next contraction reaction.

time point which EC₅₀ of contraction reaction stabilizes with the carbachol was controlled.

In addition compound being tested applied 15 min ago of carbachol application.

Furthermore it sought affinity (pA₂) of compound being tested, in same way as case of ileum.

結果を表 1 に示す。

3. 摘出モルモット気管に対するムスカリン M_3 拮抗作用 ハートレー系雄性モルモットの後頭部を殴打、放血して屠殺し、結合組織などを切除しながら頸部気管を摘出した。

その後、食道及び残った結合組織を切断し、気管軟骨 2 個間隔で切除し、標本とした。

この標本を 37 deg C で保温し 95% O_2 -5% CO_2 を通じたインドメタシン($1 \mu M$)を含むクレブス炭酸緩衝液で満たした 5ml マグナス槽に、静止張力 1g で懸垂した後、60 分間の安定期間をおいた。

カルバコールによる収縮反応を累積法を用い、1 濃度 7 分間隔で $10^{-8}M$ より公比 3 で等尺性に測定した。

測定後速やかに標本を洗浄し、次の収縮反応まで 60 分間の安定期間をおき、カルバコールによる収縮反応の EC_{50} が安定した時点をコントロールとした。

また被験化合物は、カルバコール適用の 15 分前に適用した。

なお被験化合物の親和性(pA_2)は、回腸の場合と同様に求めた。

結果を表 1 に示す。

4. 摘出モルモット左心房に対するムスカリン M_2 拮抗作用 ハートレー系モルモットの後頭部を殴打、放血して屠殺し、直ちに心肺を摘出した後、肺、結合組織等、心室の順に切除し、左心房と右心房に切断し標本とした。

この標本を 32 deg C で保温し、95% O_2 -5% CO_2 を通じたクレブス炭酸緩衝液で満たした 10ml オルガンバスに、静止張力 0.5g で懸垂した。

その後、フィールド電気刺激(4Hz, 2msec, $1.5 \times$ 閾値電圧)による収縮を測定した。

60 分間の安定期間をおいた後、カルバコールによる抑制反応を累積法を用い 1 濃度 90 秒間隔で $10^{-8}M$ より公比 3 で等尺性に測定した。

測定後速やかに標本を洗浄し、次の抑制反応まで 45 分間の安定期間をおいた。

Result is shown in Table 1.

back of head of muscarinic M_3 antagonist action Hartley type male Cavia (guinea pig) for 3. avulsion Cavia (guinea pig) tracheum assaulting and bleeding while slaughter doing, excising connective tissue etc avulsion it did the cervix tracheum.

After that, excised esophagus and it cut off connective tissue which remains, with tracheum cartilage 2 spacing, made preparation.

temperature-holding it did this preparation with 37 deg C and in 5 ml magnetic jp10 ス tanks which are filled up with Krebs carbon dioxide buffer which includes the indometacin ($1 \mu M$) which leads 95% O_2 -5% CO_2 , suspension after doing, it put in place between stable period of 60 min with stationary tension 1g.

With carbachol contraction reaction with 1 concentration 7 min spacing from $10^{-8}M$ with multiplier 3 was measured in isometric making use of cumulative method.

After measuring preparation was washed rapidly, every between stable period of 60 min, time point which EC_{50} of contraction reaction stabilizes with carbachol was controlled up to next contraction reaction.

In addition compound being tested applied 15 min ago of carbachol application.

Furthermore it sought affinity (pA_2) of compound being tested, in same way as case of ileum.

Result is shown in Table 1.

back of head of muscarinic M_2 antagonist action Hartley type Cavia (guinea pig) for 4. avulsion Cavia (guinea pig) left atrium assaulting and bleeding slaughter it did, after avulsion doing heart lung at once, it excised, in order of ventricle, such as lung, connective tissue cut off in left atrium and and right atrium made preparation.

temperature-holding it did this preparation with 32 deg C, in 10 ml organ bath which are filled up with Krebs carbon dioxide buffer which leads 95% O_2 -5% CO_2 , suspension it did with stationary tension 0.5g.

After that, contraction was measured with field electrical excitation (4 Hz, 2 msec, $1.5 \times$ threshold voltage).

After putting in place between stable period of 60 min, with carbachol control reaction with 1 concentration 90 -sec interval from $10^{-8}M$ with multiplier 3 was measured in isometric making use of cumulative method.

After measuring you washed preparation rapidly, put between stable period of 45 min up to next control reaction.

なおカルバコールによる抑制反応の EC_{50} が安定した時点をコントロールとし、被験化合物はカルバコール適用の 30 分前に適用した。

被験化合物の親和性(pA_2)は、回腸の場合と同様にして求めた。

Furthermore time point which EC_{50} of control reaction stabilizes with carbachol was controlled, compound being tested applied 30 min ago of carbachol application.

It sought affinity (pA_2) of compound being tested, in same way as case of ileum.

本発明化合物は、表 1 に示すようにムスカリン M3 受容体、とりわけ回腸に極

the compound of this invention, as shown in Table 1, muscarinic M3 receptor, especially in ileum pole

めて選択的な拮抗活性を示した。

め て selective antagonistic activity was shown.

表 1 ムスカリ

Table 1 ムス potassium

受容体拮抗活性(in

vitro)

in receptor antagonistic activity

vitro)

5. ラットケージ拘束ストレス誘発下痢モデルに対する試験 一晚絶食を負荷したウィスター系雄性ラット(8 から 9 週齢)に被験薬物あるいは対照群として溶媒を経口投与 30 分後、ケージ拘束を負荷した。

個別ケージにて 30 分ごとに 120 分間下痢の有無を観察し、下痢発生率を求めた。

結果を表 2 に示す。

solvent after oral dosage 30 min, cage constraint load was done in Wistar male rat (From 8 9 weeks old) which test overnight fasting for 5. rat cage constraint stress inducement diarrhea model load is done as test chemical ones or control group.

With individual cage presence or absence of 120 min diarrhea was observed in every 30 min, diarrhea incidence rate was sought.

Result is shown in Table 2.

表 2	ラットケージ拘束ストレス誘発下痢モデル				
Table 2	rat cage constraint stress inducement diarrhea model				
	に対する作(i	n			vo)
	i Work for	n			vo)

6. ラット唾液分泌に対する試験(静脈内投与) ウィスター系雄性ラット(8 から 9 週齢)をウレタン(1.2g/kg, i.p.)で麻酔した後、右大腿部を切開し、右大腿静脈を露出し薬物投与用カニューレを挿入した。

このカニューレを介して被験化合物あるいは対照群として溶媒を投与し、その 5 分後にオキソレモリン 100 μ g/kg を静脈投与し、唾液分泌を誘発した。

オキソレモリン投与直後より 10 分間、綿球を用いて唾液分泌量を測定した。

対照群の分泌唾液量に対する抑制率を求め、

Test (intravenous administration) Wistar male rat (From 8 9 weeks old) for 6. rat saliva secretion narcotic after doing, right femoral region incision was done with urethane (1.2 g/kg, i.p.), right femur vein was exposed and cannula for drug administration was inserted.

Through this cannula, solvent was prescribed as sample chemical combination or control group, oxo pick-up 100 phosphorus 100 ; μ g/kg intravenous administration was done after 5 min, saliva secretion was induced.

saliva secretion amount was measured making use of 10 min, cotton ball than immediately after oxo pick-up 100 phosphorus prescribing.

suppression rate for secretion saliva quantity of control group

対照群の分泌唾液量を 50%抑制する被験化合物の用量を ID₅₀ 値とした。

結果を表 3 に示す。

7.ラット唾液分泌に対する試験(経口投与) 一晚絶食を負荷したウィスター系雄性ラット(8 から 9 週齢)に被験薬物あるいは対照群として溶媒を経口投与 30 分後、ウレタン(1.2g/kg,i.p.)で麻酔した後、右大腿部を切開し、右大腿静脈を露出し薬物投与用カニューレを挿入した。

このカニューレを介してその 15 分後にオキソトレモリン 100 μ g/kg を静脈投与し、唾液分泌を誘発した。

オキソトレモリン投与直後より 10 分間、綿球を用いて唾液分泌量を測定した。

対照群の分泌唾液量に対する抑制率を求め、対照群の分泌唾液量を 50%抑制する被験化合物の用量を ID₅₀ 値とした。

結果を表 3 に示す。

表 3 オキソトレモリン誘発唾液分泌に対する作用(in vivo)

実施例番号または 比較対照化合物	唾液分泌ID ₅₀ (mg/kg i.v.)	唾液分泌ID ₅₀ (mg/kg p.o.)
4	0.27	8.0
5	0.28	13.2
ダリフェナシン	0.10	1.1

産業上の利用可能性 以上のように、本発明化合物は、強いストレス誘発下痢抑制作用を有し、さらに対照化合物のダリフェナシンと比較し、口渇作用が弱いことが明らかとなった。

よって、本発明化合物は副作用の軽減されたムスカリン M₃ 受容体拮抗剤として有用であり、ムスカリン M₃ 受容体が関与する疾患、特に、過敏性腸症候群、機能性ディスぺプシア、痙攣性大腸炎、憩室炎等の消化器疾患をはじめ、薬剤投与に起因する悪心及び嘔吐、動揺病、メニエール病等の中枢性疾患;尿失禁、頻尿等の泌尿器疾患;慢性閉塞性肺疾患、慢性気管支炎、喘息、肺線維症及び鼻炎等の呼吸器疾患に対する予防又は治療剤として用いるのに適している。

was sought, dose of compound being tested which secretion saliva quantity of control group 50% is controlled was designated as ID₅₀ value.

Result is shown in Table 3.

In Wistar male rat (From 8 9 weeks old) which test (oral dosage) overnight fasting for 7.rat saliva secretion load is done solvent after oral dosage 3 0 min, narcotic after doing, right femoral region incision was done with urethane (1.2 g/kg,i.p.) as test chemical ones or control group, the right femur vein was exposed and cannula for drug administration was inserted.

Through this cannula, oxo pick-up \pm phosphorus 100 μ g/kg intravenous administration was done after 15 min, saliva secretion was induced.

saliva secretion amount was measured making use of 10 min, cotton ball than immediately after oxo pick-up \pm phosphorus prescribing.

suppression rate for secretion saliva quantity of control group was sought, dose of compound being tested which secretion saliva quantity of control group 50% is controlled was designated as ID₅₀ value.

Result is shown in Table 3.

Action for Table 3 oxo pick-up \pm phosphorus inducement saliva secretion (in vivo)

Like above utility on industry, the compound of this invention has strong stress inducement diarrhea inhibition, furthermore by comparison with D. j. p. 9 of control compound, mouth dryness action is weak, it became clear.

Depending, as for the compound of this invention being useful as muscarinic M₃receptor antagonist where side effect is lightened, nausea and vomiting, trembling illness which originate in drug administration disorder, where muscarinic M₃receptor participates especially, including irritable bowel syndrome, functionality D. スペブ Xia、痙攣 characteristic colitis、憩室炎 or other digestive system disease, Although it uses as M. ニュ L. illness or other central nervous system disease; urinary incontinence, increased urinary frequency or other urinary tract disorder; chronic obstructive pulmonary disease、chronic bronchitis、

る。

asthma、 pulmonary fibrosis and prevention or therapeutic
agent for rhinitis or other respiratory disease it is suitable.

<DP N=0066><TXF FR=0001 HE=008 WI=152 LX=0300 LY=0300>【国際調査報告】 <EMI
ID=000022 HE=238 WI=161 LX=0255 LY=0385><DP N=0067><EMI ID=000023 HE=238 WI=163
LX=0245 LY=0300>